



TITLE:

脳室内薬物注入時の脳室壁並びに 脳室脈絡叢の形態学的研究: 光学顕 微鏡及び電子顕微鏡的研究

AUTHOR(S):

松沢, 偕広

CITATION:

松沢, 偕広. 脳室内薬物注入時の脳室壁並びに脳室脈絡叢の形態学的研究: 光学顕微鏡及び電子顕微鏡的研究. 日本外科宝函 1969, 38(5): 696-731

ISSUE DATE:

1969-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207582>

RIGHT:

脳室内薬物注入時の脳室壁並びに脳室脈絡叢の形態学的研究

—光学顕微鏡及び電子顕微鏡的研究—

順天堂大学医学部第2外科学教室（指導・田中憲二教授）

松 沢 偕 広

〔原稿受付：昭和44年7月18日〕

A Morphological Study of the Ependyma and the Choroid Plexus Following Injection of Various Drugs into the Ventricles

—Clinical and experimental studies using the light and electronmicroscope—

by

TOMOHIRO MATSUZAWA

Department of Neurosurgery, Juntendo University, School of Medicine

(Director : Prof. Dr. KENJI TANAKA)

Direct injection of various contrast materials into the ventricles has been proposed for the radiological study, and also certain drugs employed for injections into the ventricular cavity for the treatment of central nervous disease. It would be considered that the substances injected might irritate the ventricular wall, however, there is no detailed report describing the process of inflammatory reaction and a regeneration mechanism of the affected ependyma.

The author of this report studied on the pathology of choroid plexus and ependyma in autopsy cases including various brain diseases and the reaction of the ventricular wall were experimentally confirmed by the light and electronmicroscope.

Materials of autopsy cases were 34 normal brains, 22 of meningoencephalitis, 10 of intracranial hemorrhage and other miscellaneous brain diseases. Another 1 cases had been performed ventriculography with water-soluble contrast media, and died of other reasons.

Experimental studies were carried out on 56 mongrel dogs which were injected with certain drugs into the ventricles.

In human materials, various degree of ependymal changes were observed. It was considered that granular ependymitis occurred in mild injury, and suppurative ependymitis attributed to sever damage to the ventricular wall. According to the quantitative studies to show the surface ratio of vessels to epitheliums of choroid plexus with Zeiss-integrations ocular, hypersecretion and hyperactivity of epithels which were accompanied by inflammatory stasis were observed in the early stage following contrast media administration.

In the later stage of inflammation, total functional surface decreased due to infiltration of leucocytes, degeneration and fall out of epithelium.

In the laboratory experiments, the dogs were divided into three groups ; A Group ; using water-soluble media (5-acetamido 2, 4, 6, -triiodo-n-methylisophthalamic acid), B Group ; with Pantopaque, Lipiodol and C Group ; using chlorpromazine hydrochloride, vitacampher and physiological saltwater.

The dogs were sacrificed immediately after injection, 12 hours, 24 hours, 48 hours, one week and one month after injection accordingly in the A Group, and in the B and C Group after injection 24 hours. Specimens were taken from the lateral ventricular wall and choroid plexus, and fixed by 2% osmium tetroxid in buffered phosphatic acid solution for electronmicroscopic study. At the same time, these were studied by the light microscope.

In A Group, increase in number of microvilli and swelling of capillary endothelial cells were observed immediately and 24 hours after injection. Pinocytotic-vesicles, small vesicles and vacuolations of ependymal layer increased markedly. Also, development of Golgi complex, separation of plasma membrane and swelling of glia cells were seen. These changes continued in a month. Development of Golgi complex disappeared in 24 hours and swelling of the capillary endothelium was not seen in 72 hours. There was no regressive changes in pinocytotic vesicles of capillary endothelial cells had been increased in one week.

In choroid plexus, epithelium showed expansion of the polypoid border and increase of apical vacuoles which started just after the injection and reached its maximum in 24 hours to 48 hours later, and lasted for one month. Swelling and regressive change in mitochondria, also increase in number and enlargement of endoplasmic reticulum were observed. Obviously, lysosomes increased in total cases which appeared immediately after the injection, and reached its maximum in 24 hours and 48 hours. One month later, the increased lysosomes were still observed. There was no change of nuclear membrane through one month observasion.

The B group showed the similar tendency in ependymal and choroid plexus changes, but more severe changes in degree than the A group. There was no significant changes in choroid plexus and ependyma in the C group.

The studies indicated that the direct injection of the drugs into the ventricles develops inflammatory reaction in ventricular wall. This reaction is remarkable in ependymal cell layer and ependymal fibries. In choroid plexus, hypersecretion of cerebrospinal fluid are considered. These changes may develop the alternation of production and nature in cerebrospinal fluid.

According to these studies, the author confirmed the process of inflammatory reaction by electronmicroscope, and quantative study of inflammation in choroid plexus was performed by using Zeiss-integrations ocular method.

In conclusion, water-soluble media may produce histological changes in ependyma and choroid plexus which may be reversible as well as another contrast media.

目 次

緒 言

第I編 組織学的研究—人体剖検例による脳室壁の炎症反応の検討—

I 材料及び方法

1. 材 料

2. 方 法

II 正常脳室壁及び脈絡叢

III 脳室壁及び脈絡叢の病理組織学的研究—各種脳疾患に於ける変化—

IV 総括並びに考按

第II編 実験病理学的研究—脳室内各種薬物注入時の脳室壁及び脈絡叢の変化—

I 実験材料及び実験方法

1. 実験材料

2. 実験方法

3. 材料の採取及び検索方法

i) 光学顕微鏡的検索方法

ii) 電子顕微鏡的検索方法

II 実験成績(1)

1. 肉眼的所見

2. 脳室壁の光学顕微鏡的所見

3. 側脳室脈絡叢の光学顕微鏡的所見

III 実験成績(2) 電子顕微鏡的観察

1. 側脳室壁の変化

2. 側脳室脈絡叢の変化

IV 総括並びに考按

結 語

参 考 文 献

結 言

最近、脳神経外科領域に於いて、診断或いは治療の目的で陽性造影剤や薬物の脳室内注入が試みられ、診断上極めて有用であり、又、治療効果が認められつつある。しかし、これらの効果、副作用に就いての検討は充分とは言えない。

著者は、脳室内に造影剤或いは薬物を注入する事は、脳室壁及び脈絡叢に何等かの影響を及ぼし、生体に与える副作用も皆無とは言えないのではないかと言う疑問を解明したいと考えて本研究を企図した。

陽性造影剤注入後、剖検し得た症例に就いて脳室壁及び脈絡叢を組織学的に検討するに当り、古来の諸文献を渉猟したか、微細な細胞学的研究を主とした報告が多く、当面の問題解明、特に脳室炎及至脳室上衣炎の解釈に就いては、充分なる結論が出されていない。

脳室壁の正常構造には部位的修飾が著しく又、所謂、顆粒状上衣炎 *ependymitis granularis* の如きは、肉眼的無所見例にも数多く見出され、正常所見と病的所見との判定に甚だ苦しみ場合が多い。又、脳室壁は、脳室上衣細胞 *ependymal cell* により被覆されていると言うものの、本細胞は神経膠細胞性であり、所謂、基底突起 *ependymal fiber* をもつて針植されているが、脳実質との間に基底膜構造を有する事なく、脳室内腔と脳実質間には特異的な組織構築があるので異物又は傷害に対しては、特異な機能を考慮しなくてはならない。即ち、炎症反応、或いは循環障害の際に、他の臓器組織に於ける如き間葉組織反応を主とした炎症概念を

直ちに適用する事は妥当ではないと考えられる。

よつて著者は、第一に各種疾患を含む無選択 114 例の剖検脳の脳室壁及び脈絡叢について組織学的に検討し、所謂、正常脳に於けるそれらの所見を部位的、加量的な考慮を加えて整理し、循環障害、炎症及び腫瘍例に於ける所見を総覧して、脳室壁及び脈絡叢組織に於ける炎症反応—特に軽微な炎症反応の解析を試みた。更にこれらの知見に基づいて、陽性造影剤注入後死亡剖検し得た症例に於ける所見を解釈した。第二には実験的に成犬脳室内に各種薬物を注入し、これにより起こされると考えられる脳室壁及び脈絡叢の炎症反応を主として電子顕微鏡（以下電顕と略）的観察によつて、光学顕微鏡（以下光顕と略）的所見と対比し、いささかの結論を得た。

第1編 組織学的研究

—人体剖検例による脳室壁の炎症反応の検討—

脳室系の研究は、19世紀中葉から Virchow(1842)⁵⁹⁾等により始められ、Opalski(1934)⁶²⁾等の研究が相続き、本邦に於いては、古村(1909)以来多くの研究があり、特に脳室壁に関する研究としては、保野(1929)、森本(1931)⁵⁷⁾、花房(1940)²¹⁾、水吉(1958)⁴⁰⁾等の業績がある。

脳室壁の研究は、構成要素の複雑性、死後変化の生じ易い事及び所見の部位的修飾の著しい等の他に、傷害因子に対する反応形式には類似性が強く、正常所見と病的変化との区別に苦しみ場合が多いと言つた点から扱い難い問題であつた。

材料及び方法

1 材 料

無選択に採取した114例でその疾患群は大別すると次の如きである。

- ① 脳に病変なき例(正常対照群)……………34例
 - ② 脳腫瘍例……………34例
 - ③ 脳出血例……………10例
 - ④ 髄膜炎例……………22例
 - ⑤ その他の脳疾患……………10例
 - ⑥ 水溶性造影剤 (5-acetamido-2, 4, 6-triiodo-n-methyl isophthamic acid) 使用例……………4例
- 計……………114例

上記の材料は当大学病理学教室の貯蔵材料で10%フォルマリン固定したものである。

尚、正常像の加齢現象をとらえんとして胎児材料を比較対照した。

2 方 法

これら114例の各脳につき夫々、前角部・後角部・下角部・Chiasma を通る断面で Steine-scher Wetter Winkel (以下W-W と略す)・第Ⅲ脳室・中脳水道・第Ⅳ脳室底より組織片を採取し、脈絡叢は第Ⅲ・第Ⅳ・側脳室の脈絡組織を区別して検索した。これらをパラフィン包埋、或いは用に臨んでは凍結標本を作成、染色法はヘマトキシリン・エオジン、Klüver-Barrera染色、そして必要に応じて Anderson 及び辻山の Glia 染色、Sudan-Ⅲ, Holzer 氏膠繊維染色、鍍銀染色、LFB + PAS染色、PAS等の染色を施行した。

II 正常脳室壁及び脈終叢

1 脳室壁

記載の簡略化の為に、所謂正常脳34例の所見を一括表記する (Table 1, 2)。

i) 上衣細胞層 (Ependymal cell layer)

配列不整：上衣細胞の配列は、一般に単層立方乃至骰子状上皮に類同である。基礎疾患により形状の変化を述べる者もあるが、著者の症例については、その相違を認め難い。即ち、一般的には Jahn³²⁾の云う “band-förmiges Epithel” を基本型とするものであり、脳室表面の彎曲部、特に著者の症例では下角部に於いては正常にもやや丈の高い細胞が見られる。

第Ⅳ脳室底、中脳水道、第Ⅲ脳室にては、40才台に於いて細胞配列不整な症例があつたが、その意義については明らかでない。

上衣細胞扁平化：高令者脳に見られ、特に下角、第Ⅳ脳室底に目立つ。

上衣細胞は横軸を延長し、核はクロマチンに乏しく淡明となるが、核崩壊変性像はない。

この扁平化は、1)高令者に於ける退行性萎縮性過程と考えられるもの、2)新生児脳に見る如き発育中の脳所見の一つとしての進行性扁平化、3)上衣細胞脱落巢の周辺に認められる進行性再生性扁平化とを区別し得る。

細胞間隙拡大：脳室上衣細胞間の境界は殆んど密着して僅かに一樣な巾の空隙にて画されるもの、或いは合胞細胞状に境界不明なところもあるが、第Ⅳ脳室底の内側隆起、中脳水道、第Ⅲ脳室、側脳室特に前角に於いては、細胞間隙の比較的広い傾向がある。Obersteiner⁵⁹⁾は、これをリンパ隙と見做しており、或いは脳脊髄液の通路と解釈する者もあるが、この細胞間隙の拡大は40才以上になると次第に目立って来る事から、扁平化と同様に加齢現象と解釈するのが妥当ではなからうか。

核下方空隙：一般の腺上皮細胞の分泌初期に見られるが、著者は観察していない。

上衣細胞の浮上り像：Jahn³²⁾の言う “Gekammertes Epithel” は物質代謝機能が設定されているが、著者は30才以降の症例の前・下角・中脳水道・W-W・第Ⅳ脳室底部に上衣細胞の浮上り像とも呼ぶべき所見を軽度認め得た。これは上衣細胞の配列がやや不規則になり、その列から数個の細胞が浮き上る様に脳室腔内に向つて突出するものであり、広範に生ずれば上衣細胞層が下層から剝離挙上されるが如き所見に移行する。かかる上衣細胞は、僅かに ependymal fiber を以つて下層と連絡し核は濃縮・濃染或いは淡明膨化、細胞粒状崩壊を示すものが多く、上衣下層の浮腫を伴なう傾向があり、急性の刺激乃至傷害作用に対する変性反応とも考えられるが、詳細は後述する。

上衣細胞剝離(脱落)：程度の差はあるが、殆んど全例、全部位に認められた。この上衣細胞剝離には、明らかな炎症性格を持つものは別として、3つの種類に区別して良い。

(1) 死後変化或いは人工産物としての剝離：この場合には染色性の低下、或いは上衣下層に於いて反応のない事等から比較的容易に区別し得る。上衣細胞浮上り像や上衣細胞持上り像等を伴う場合には、病的意義を考えるべきである。

(2) 瀰漫性軽度の上衣下層反応を伴う剝離：上衣下層の浮腫性膨化、線維膨化乃至粗大濃染し、繊細な膠線維の増加もあるが、軽微な変化であり、線維の走行の乱れはない。

(3) 限局的な膠線維増生を伴う上衣剝離; この型は、後述の顆粒状上衣炎に近いものである。

所謂、正常脳に於いても、(1)、(2)を見るばかりでなく、(3)型の上衣剝離を認め得た。特に高年者脳に多かつた。

上衣細胞の再生: 再生に就いて、全く認めないとの報告が多い(花房等¹²¹⁾。しかし、著者の見解では脳室上衣細胞はむしろ比較的旺盛な再生、増殖能を有すると考えざるを得ない。即ち、各年令層に就いて、上衣剝離部を被覆修復する再生像を認める。これに就いては顆粒状上衣炎の項にて再び述べる。

ii) 上衣下層 (Subependymal glia fiber layer & Glia cell layer)

上衣下層の浮腫: 部分的には30才以上の症例の殆んどに認めるか、顕著なものではなかつた。部位的には下角部・W-W にやや多く中脳水道・第IV脳室底にも認められる。

上衣下層の血管拡張: 積極的な病変としての意義を認め得ない程度の拡張は、30才乃至60才台迄の症例に認められる。より高令となるとむしろ、拡張の程度は弱くなつた。部位的には中脳水道・第III脳室部には少なかつた。高令者では上衣細胞剝離部には小血管硬化の傾向がある。

上衣下膠細胞増生: 年令的には30才台と50乃至60才台の症例にやや多く、後角・第IV脳室底にしばしば認められた。明らかな境界のない彌蔓性の増生である事が多く、一部は上衣細胞剝離・再生等と共存する所見である。

その他の脳室壁の変化: 下角部・後角部・W-W 部に於いて、しばしばアミロイド小体 corpora amylacea の出現を認め、特に70才以上の高令者には毎常であり且つ広範であつた。

2 脈絡叢

所謂、正常脳に於ける脈絡叢所見は Table 1, 2 に一括記載したか、成書にみる所見に略々一致し、特記すべきものはない。

脈絡叢は、繊細な乳嘴状絨毛によりつくられ、絨毛中心には血管結合組織があり、これを単層立方上衣が被覆している。

この脈絡上皮は髄管構成の細胞から発生するものであり、原形質内に分泌顆粒、リポイド、糖原質、時に色素顆粒を含み、空胞が多い。この細胞は髄液分泌機能と共に活発な食作用があるとされている。

加令現象としては、叢形の単純化・膨大球状化が60才以後徐々に生じ、時に小豆大迄の囊胞構造を示す事

は良く知られている。脈絡叢の機能的表面積を組織学的に且つ数量的に計測する事は、この叢形の単純化・膨大球状化の所見を、より具体的に表示し得る事になる。著者は Zeiss integration ocular²⁶⁾¹⁰²⁾による脈絡叢上皮の機能的表面積と共に間質血管の占める面積を計測した (Fig. 12)。尚、この事は考按にて述べる。又、叢形の単純化、膨大に伴ない上皮扁平化、細胞間隙の拡大等の傾向が現われる。

脈絡叢々形の膨大・単純化は新生児例、特に周産期死亡例に見られる所見であり、強い鬱血を伴う。この様な変化を新生児の脳室が比較的大きい事と関連づけて髄液産生増加の所見とし、新生児内脳水腫 hydrocephalus internus neonatorum として特に取り上げる学者もいる⁷⁷⁾。しかし、この所見は周産期頭蓋内静脈循環障害の部分現象にすぎない。

III 脳室壁及び脈絡叢の病理組織学的研究

—各種脳疾患に於ける変化—

この項にて取り扱つた症例の内訳は、下記の如くであり、各群に就いての記載は煩雑を避ける為に表記した (Table 3 乃至11)。尚、個々の症例の特徴的所見は考按の項にその詳細を記す。

- ① 脳室炎を伴う脳炎・髄膜炎……………22例
- ② 脳腫瘍例……………34例
- ③ 脳出血例……………10例
- ④ 脳室内出血例……………3例
- ⑤ 内脳水腫例……………2例
- ⑥ 脳軟化症例……………3例
- ⑦ 肺吸虫症例……………2例
- ⑧ 水溶性造影剤使用例……………4例

(5-acetamido-2, 4, 6-triiodo-n-methyl isophthalic acid の意で以下上記の如く表現する)。

但し、水溶性造影剤使用例に就いてのみ、ここで取り上げる。

§ 水溶性造影剤使用例 (Table 11)

水溶性造影剤を使用して病理解剖を実施し得た症例は8例であるが、そのうち造影剤使用から死亡迄が1週間以内のものを主として検索した。すなわち4例あり、検索成績は、Table 11に一括して表示した。

脳室壁 (Fig. 2): 上衣細胞の浮上り及び上衣下膠線維層の浮腫性疎開が強く、上衣細胞線維の易染性、膨大が見られ、この部分の血管に拡張像が目立ち、一例では血管周囲に小円形細胞浸潤が見られた。しかし、上衣下膠細胞層は活発な膠細胞の動きを示す症例はなかつた。

脈絡叢 (Fig. 14, 15): 脈絡叢上皮にも軽度の細胞間隙拡大, 上皮下層の浮腫を認め1例で結合組織球の好塩基性無形沈着物を認めたが, 造影剤の確認は得られなかった。血管は拡張するものが多く, 円形細胞浸潤は認めなかった。

以上の所見は, 形態学的には minimal change ともなし得るが, 著者は前記した検索結果を考慮し, 脳室壁は水溶性造影剤注入により明らかに脳室上衣細胞の barrier-function の軽度な傷害像を示しているものと考え度い。

IV 総括並びに考按

—脳室壁及び脈絡叢に於ける炎症反応の検討—

脈絡叢組織は, 基本的には一層の脈絡上皮と基底膜で境界された間質結合組織及び血管より構成され, 通常の炎症概念を適用し得るが, 脳室壁の場合には些か趣を異にする。即ち, 前述の如く, 脳室上衣細胞は発生学的には神経膠性細胞であり, 上衣細胞線維 ependymal fiber を以つて, 上衣下組織に針植せられつつ脳室壁表面を被覆するとは言え, 上衣下組織との間に何等の基底膜を有していない。この点に於いて一般的な上皮組織とは根本的な構造の相違がある。従つて脳室炎は, 炎症反応の演じられる場がこの様に独特な構造を持つ事を無視しては考えられない³⁴⁾。

i) 脳室壁に於ける炎症反応の検討

上衣細胞の形態については, 既に詳述した様に, 単層立方状上皮型を基本とし, 時に扁平化を見る。急性炎症性変化に於いては剝離脱落する事は当然考えられる所であり, Merle⁴⁶⁾, Ophüls⁶³⁾, Otto⁷⁾ Walbaum⁶⁴⁾ 等も急激な病変に際して上衣細胞の変性脱落を述べている。

しかし, Opalski⁶²⁾ は急性炎と見做す為には他の病的所見の共存を条件としている。又, Merle⁴⁶⁾, 水吉⁴⁹⁾ は, 病変が急激に経過したと思われる症例には, 上衣細胞脱落の他に, 細胞の丈が高くなり基底部から浮上るが如くに不規則性配列を示して, 核濃縮像などの見られる事実を指摘している。

著者の研究成績では, この「上衣細胞の浮上り像」は, 細胞傷害初期像として注目すべき所見であると考えられる。即ち, この所見は所謂, 正常脳には少なく, 明らかな脳室炎の認められる症例に目立つて多い, 脳水腫症例にもやや多く見られるが, 脳出血・脳軟化症例には少ない。

浮上り像が顕著になると, 上衣細胞は巾の広い「上衣層の持上り像」(Fig. 2)へと進展して行く。即

ち, 上衣細胞層が比較的広範に亘つて, 上衣下層とは ependymal fiber を以つて僅かに連絡するのみで, 恰も剝離するかに見える。この如き部分では上衣細胞核に, 核濃縮, 塊状崩壊, 不染等の変性像が認められ, 上衣下層に充血, 軽度細胞浸潤, 浮腫, ependymal fiberの疎大化, 或いは神経膠細胞の増生が随伴する事が多い。「上衣細胞層の持上り像」のある症例には, 一般的に, 上衣下層の浮腫, 線維膨化疎大化, 或いは上衣下膠細胞の増生, 線維肥厚が見られる。上衣下層の血管拡張・充血等もほぼ同様な傾向を示している。

しかしながら, 「上衣細胞の浮上り」, 或いは「上衣細胞の持上り像」に随伴する上衣下層の変化として認められる所見は, 1) 上衣線維 ependymal fiber の粗大化, 2) 易染性・膨化, 3) 肥大性アストログリアの反応性増生, 4) 小血管充血, 5) 軽度の血管周囲細胞浸潤等の程度であり, 上衣下膠線維層の線維走行の乱れは余り目立たない。

前述の上衣細胞剝離の第二, 第三型に於ける如く, 上衣細胞の剝離・脱落のある場合には, この上衣下層病変は剝離・脱落のない場合よりも, より著しい場合が多い。

即ち, 上衣細胞傷害によつて, 上衣細胞の有する barrier-function が損われると, その程度に応じて上衣下層に不完全ながら, 「二次的な防禦機構」, 或いは, 「二次的な柵形成」の意味で膠細胞増生等を来すものと考えられる。

生理的な髄液脳関門の担い手としての上衣細胞が傷害されると, その傷害因子の如何を問わず (例えば, 急激な髄液性状の変化であつたとしても) 上衣下線維層に浮腫性膨化, 疎開, 変性等を惹起し, 次いでその増生を招いて生体は不完全ながら, 膠線維の柵形成によつて処理するものと思われる (Fig. 2 乃至 5)。

傷害因子が強烈であり, 強い血管反応, 炎症性細胞浸潤を誘発する場合には, 上衣下層の防衛反応の猶予なく, 炎症は深部に波及蔓延し, 滲出性・化膿性上衣炎, 脳室炎に進展する (Fig. 6 乃至 9)。

従つて, 傷害因子の強さと脳室壁の防禦機構との兼合い, 競合との如何によつて, 種々な所見が呈される。

軽度な傷害作用の場合には, 1) 上衣細胞変性, 浮上り像 (Fig. 2), 上衣下層の浮腫にとどまり (Fig. 3), 治癒に向う場合は結果的所見として上衣下層の肥厚, 線維疎大化, 膨化等であり, 2) 病変が更に進展すれば上衣細胞層の剝離, 上衣下層にグリア細胞の肥大増生, 血管拡張, ependymal fiber の走行の乱れを伴う肥大,

癒合と繊細な膠線維増生が生じ、時に炎症性遊走細胞出現がある。生体抵抗が傷害因子に耐えた場合には、上衣下層は癒着性線維増生を呈して治癒し、線維性肉芽性組織の増生が著しければ膨隆して Merle⁴⁶⁾の言う顆粒網状状態 *État granuloréticulé*、或は更に著明な増生は、化膿性脳室炎にしばしば見られる所の表在性隆起増生“*Flächen Wachstum*”に至る。即ち、肥大性アストログリアを含む肥厚した線維グリアが脳室表面を超えて隆起増生する。

所謂、顆粒状上衣炎 *ependymitis granularis* (Fig. 5) の発現過程も同様であり、傷害因子の強さによる上衣下層の反応程度により、小結節部の構造は様々である。

尚、傷害因子が強烈な場合には、例えば化膿性脳室炎や糸状菌乃至寄生虫疾患に伴う場合には、上衣細胞層の剝離と共に (Fig. 6, 7) 炎症は上衣下層に急速に波及し、上衣下層の膠細胞膨化増生による二次的網形成の暇なく、炎症細胞浸潤を伴う血管反応が前景に現われて多彩な所見を呈する (Fig. 8)。この際寄生虫或いは糸状菌性疾患の場合にはしばしば多核巨細胞反応が強烈である。

上衣細胞剝離、上衣下層の肥厚、線維増生等の変化と共にしばしば上衣細胞の再生増殖像を見る。

1) 叢状含胞性増生 *Syncytialwucherung* ; 剝離部の周縁から上衣細胞が叢状に再生増生するものである。比較的稀に見られる (Fig. 8)。2) 上衣下層に於ける増生 ; 帯状上衣増生 *bandförmige subependymal Wucherung* 及び上衣細胞性偽線管形成 *pseudorosette formation* (Fig. 11)、増生した線維性乃至グリア性肉芽層の下に帯状・層状に上衣細胞群の再生・増生する事がある。又、増生細胞がしばしば管腔結成をなすことがある (Fig. 11)。これらの上衣下層に於ける上衣細胞増生には Opalski の移行細胞 *Übergang-Zellen* の関与は否定し難い。いずれにせよ、上衣細胞は、比較的旺盛な再生能を持つものであり慢性上衣炎に於いては、炎症過程の進展に伴う上衣傷害、上衣下反応と共に一方上衣細胞の増生が現われて複雑な所見を呈する事は良く見る所である。

これらの関係は、Fig. 1 に簡略表記した。

ii) 脈絡叢に於ける炎症反応の検討

脈絡叢上皮には前述の如く、髄液分泌、活発な食作用と言った機能的特性があるが、脳室上衣細胞とは異なり、上皮細胞と血管結合織との間には明らかに強固な基底膜構造がある。

従つて、脈絡叢に於ける炎症反応形式には、一般上皮組織に於けると同様な概念が適用される。しかし、髄液分泌機構に及ぼす影響等を考慮する必要がある。

既に、炎症反応に関して記載したか、総括すると上皮細胞の変性剝離、間質血管の充血、炎症性細胞浸潤に始まる。しかし、上皮性基底膜は比較的強固であつて、炎症性組織崩壊が基底膜を越えて間質に波及する事はむしろ少なく、絨毛相互の癒着、炎症性滲出物の肉芽器質化等により叢形の変化が招来されると言えよう。著者は炎症時に於ける絨毛上皮と基質血管の機能的表面積を数量的に表現する方法として *Zeiss integration ocular*²⁶⁾¹⁰²⁾を用いて見た。炎症例では、病変により絨毛面積の著しい低下を認め得た。すなわち、炎症の初期には炎症性充血による分泌亢進があるにしても病変が進行して来ると白血球浸潤、上皮変性剝離等による機能的表面積は著明に減少してくるわけである (Fig. 12, 13)。

第2編 実験病理学的研究

一脳室内各種薬物注入時の

脳室壁及び脈絡叢の変化一

脳室内に薬物を注入し診断・治療に使用する試みの歴史は古く Cushing (1931)¹²⁾以来行なわれその後、Light (1933)³⁸⁾等が続き McCulloch (1952)¹⁴⁾、Feldberg (1953)²⁰⁾等は脳波上の変化を観察、又、最近、Obrador, S. (1964)⁶⁰⁾が人体で疾患治療に *adrenalin*, *acetylcholine*, *caffeine* 等の薬物を注入、詳細な報告を行ない、“*Intraventriculo-encephalopharmacotherapy*”なる名称を名附けている。

本邦に於いては小山 (1928)¹⁾、杉野 (1943)⁸⁾¹⁾、高木 (1963)⁸⁵⁾、門脇 (1963)³⁹⁾等があり、その後の報告者も数多くある。又、極く最近 McLaurin (1968)⁴⁵⁾、福井等 (1968)²³⁾が制癌剤を脳室内に注入し効果的であつたと報告している。

一方、診断の目的で1918年 Dandy¹⁵⁾が空気注入による脳室造影法を報告して以来、1923年には Sicard が陽性造影剤を使用し始め、その後、水溶性造影剤が開発された²⁵⁾。

しかし、こうした一連の薬物脳室内注入に関し諸家は必ずしも副作用がないとは言っていない。特に副作用の問題を扱つたのは、鳥居 (1948)⁹³⁾、Wilson (1949)⁹⁹⁾等は、明らかに脳室内薬物注入を危険なものと報告している。特に造影剤による副作用に就いては Walter Freeman⁹⁵⁾、Riggs⁷⁶⁾、Stuck⁸³⁾等の記載がある。

本邦では大津⁶¹⁾が陽性造影剤による脳室造影の副作用を取り上げ、その生体反応と共に光顕にて脳室壁、血管周囲腔の炎症反応を報告、特に第Ⅲ脳室、脚間槽にて著しいと報告している。しかし、電顕を用いての研究は皆無である。

I 実験材料及び実験方法

1 実験材料

実験には体重7乃至15kgの雑種成犬59頭を使用し、下記の方法にて脳室穿刺を行ない、水溶性造影剤、或いはその他の薬物を脳室内に注入した。そして、その側脳室壁及び側脳室脈絡叢を採取して光顕及び電顕の試料とした。尚、水溶性造影剤を使用した34頭中4例に、注入後に痙攣発作が来し、実験対照より除外した。又、実験中感染等を起こしたものも実験材料として不適当と考え除外した。

対照群としては成犬5頭を用い pentobarbital sodium (25mg/kg) の静脈麻酔下で脳室内に直接固定液を注入し、脳室内固定をした。即ち、頭頂後頭部の一侧に電気メスを使用して皮膚及び筋肉に切開を加え、頭蓋穿孔器にて径約14mmの骨孔を開けた。更に電気メスにて硬膜切開を行なった後、同部より同側々脳室に径約2mm静脈切開用ビニールチューブを使用して脳室穿刺を施行し、これより約2mlの髄液を採取後、固定液が側脳室外へ流出せぬよう頭部をやや低位に保ちながら約2mlの1乃至2% オスミウム酸固定液を注入した。次いでリユール氏骨鉗子にて頭蓋骨を除去後、速かに脳を延髄下部にて切断し摘出した。これより直ちに同側々脳室を開放し、脳室壁がオスミウム酸により固定されて黒染されている事を確かめた後、nucleus caudatusに接する脳室壁を採取し電顕用試料とした。

2 実験方法

上記方法と同様にして固定液を注入する代わりに各種の薬物を脳室内に注入し、一度皮膚を縫合して、一定時間経過後に再び対照群と同一方法にて脳室壁を固定し、電顕用試料とした。水溶性造影剤に関しては注入直後より、12時間後、24時間後、48時間後、1週間後、1ヶ月後に亘り経時的に検索し、他の薬物については最も変化の予想される24時間後に試料を採取した。尚、使用した薬剤は下記の通りであり便宜上A・B・C群と区別した。

薬品名	使用量
A群 水溶性造影剤	1乃至2cc
B群 クロトン油	1乃至2 drops
油性造影剤	1乃至2cc

C群 クロールプロマジン	4乃至5mg/kg
ビタカンファー	1.5%0.1cc/kg
生理的食塩水	1乃至2cc
ノルアドレナリン	40μg

尚、水溶性造影剤の脳室内注入直後のレントゲン検査にて写真の如き脳室像を得た (Fig. 16, 17)。

3 材料の採取及び検索方法

i) 光顕用試料検索方法

電顕用試料採取後の脳は、脳室内注入に依るオスミウム酸固定液の為、染色性に变化を来たしており、従つて光顕用試料としては不適当と考え、まったく同一の実験を施行して10%フォルマリン液にてそのまま固定し、充分固定された所で chiasma を通る前頭断を行ない厚さ約3mmの組織片を作製、パラフィン包埋を施行した。染色法はヘモトキシリン・エオジン染色及び Klüber-Barrera 染色を全例に施した。

ii) 電顕用試料検索方法

前述した方法で固定、採取した材料は Millonig 氏燐酸緩衝液で pH7.4 に調製された 1乃至2% オスミウム酸で氷室内にて1時間固定後約1mm大に細切し、更に1時間固定を行なった。これをエタノール系列にて脱水し、Luft 氏法にて Epon 812 に包埋した。尚、脳室壁は上衣細胞層の位置が判る様に細切し、更に脳室壁に対して垂直な切片が得られるようにして重合を行なった。超薄切片は Porter-Blume ultramicrotome を使用して作成、コロジオン膜をはつたメッシュに置き、Millonig 氏水酸化鉛液又は Karnovsky 氏水酸化鉛液で単染後、或いは醋酸ウラニールとの二重染色を行ない Hu-11 型日立電子顕微鏡を用い、直接倍率 2,500 乃至 20,000 倍で観察、写真撮影を行なった。尚、Epon 812 にて包埋した試料は、超薄切片を作製する前に ultramicrotome を使用して厚さ約1μの切片を作成し、1% toluidine-blue 液にて染色後、光顕にて観察し上衣細胞の接する部位を確認した¹⁰¹⁾。

II 実験成績 (1)

1 肉眼的所見

採取した脳に前頭断を加え、肉眼的に観察をするに、A・B群では脳実質は全般に浮腫状を呈していたが点状出血等の所見は認められなかった。しかし、油性造影剤注入例ではギラギラした油滴が脳室壁全体に張りついており、又、クロトン油注入例では上衣炎を思わせる変化が観察された。C群には著明な変化は認められなかった。

2 脳室壁の光学顕微鏡的所見

i) 上衣細胞層

配列不整はA群の注入例24時間以後のものに軽度ではあるが認められそれと共に間隙の拡大が観察された (Fig. 18)。同様な所見はクロトン油注入例にも観察されたが、油性造影剤注入例及びC群には認められなかった。

細胞の扁平化はA群注入直後のものから48時間後のものに認め、B群では部分的な細胞の扁平化を観察したに過ぎなかった。その他A群の全例に上衣下層の浮腫による上衣細胞の浮き上がり及び剥離が見られた。

一方B群では細胞の浮き上がりは軽度であり、細胞の脱落も非常に少なく、上衣下層の再生像も稀にしか認められなかった。

これらの所見は、C群では殆んど認められなかった。

ii) 上衣下層

上衣下層の浮腫性所見は、A群にて注入直後より1ヵ月後に亘り見られ、B群にも、C群にも同じ程度に観察された。

毛細血管の拡張はA群では注入後のもので既に観察され、1週間を経るとより著明となり1ヵ月後にも軽度に認められた。B・C群にても軽度に観察された。

膠細胞増殖はA群で注入後期間を経る程より著明で、注入12時間以後のものに炎症細胞浸潤等の所見を認めた (Fig. 19)。この所見はB群にも著明に観察された。

3 側脳室脈絡叢の光学顕微鏡的所見

A群では上皮内空泡の増加が注入後72時間以上を経過したものに初めて見られ、上皮の腫大は全例に認められた。又、細胞間隙の拡大は注入1週間以上のものに見られ、叢形は単純化し、その全例に充血が観察された。

一方B・C群では上皮内空泡及び細胞の扁平化等は認められず、上皮の腫大も殆んど観察されなかった。

間質の浮腫と線維化及び上皮の単純化はB群を除く全例に認められた。充血はB・C群でも全例に観察された。

以上の所見からA群では、弱い炎性反応が惹起されたものと考えられ、B群でもこれに近い所見と思われる。しかし、C群ではこれらの所見は殆んど認められなかった。

III 実験成績 (2) 一電子顕微鏡的所見一

上衣細胞の微細構造については、1956年 Schultz⁷⁸⁾等がハ目ウナギの脊髄中心管で報告したのが始めてある。

哺乳類ではラットで、Luse (1960)³⁹⁾, Palay (1958)⁶⁹⁾, Brightmann (1963), Brightmann & Palay (1963)⁷⁾, 伊達 (1964)¹⁶⁾等の報告があり、兎では Tennyson (1961)⁸⁹⁾, Tennyson & Pappas (1962)⁹¹⁾ が報告し、Blinzinger (1962)⁹³⁾は gold hamster で観察し、猫では Klinkerfuss (1964)³⁵⁾, Takeichi⁸⁸⁾等が詳細な報告を行なっている。成犬では中村 (1965)⁵⁴⁾が簡単な記載を報告している。

又、一方脈絡叢に関する微細構造は、ラット、家兎⁹⁸⁾その他種々の動物について報告があり³⁰⁾⁵²⁾⁵³⁾⁸¹⁾, Wislocki (1958)¹⁰⁰⁾, Shryock (1956)⁷⁹⁾等は成犬で観察している。

極く最近、本学 新井 (1964)¹¹⁾が成犬の側脳室脈絡叢につき、島田 (1966)⁸⁰⁾が脳室上衣細胞につき詳細な報告を行なっている為、所謂、正常像に関する記載は、ここでは省略する。

1 側脳室壁の変化 (Table 12)

i) 側脳室上衣細胞

核：細胞の外形はA・B・C群いずれにも変化なく、核の形状、核質の電子密度、核小体にも異状は認められず対照群と同じに観察された。

Microvilli：A群ではいずれも多少増加の傾向が認められたが、B群ではその増加が更に著明であつた。即ち、A群では注入直後より1ヵ月後に至る迄、やや増加の傾向が見られたに過ぎず、C群ではこの傾向は著明ではなかった (Fig. 20)。

Cilia：変化は認められない。

Plasma membrane (Fig. 21)：A群にて注入後時間が経つと共に隣接する細胞限界膜相互間に離開の傾向が見られ、特に1週間以上を経過したものに著明であつた。B群では離開の見られるものもあつたが、C群ではほとんど認められなかった。

Terminal bar：すべての薬物注入例で著しい変化は認められない。即ち、相接する上衣細胞は、脳室腔に面する自由縁の近くで、他の上皮細胞に於いて見られるのと同様に junctional complex に依り強固に結合されている事を示していた。

小胞体 (Fig. 22, 23)：その主たる所見は数の増加、内腔の拡大、自由縁近くの集合像及び microvilli 内の存在であり、これらはA群では注入後24時間を頂点として漸次消退して行く。この所見はB群にても著明であつたが、C群では殆んど認められなかった。small vesiclesの増加がA・B群に於いて認められたか、これらは細胞内に広く分布している。しかし、主として核上

部及び核側面部に多く、核と脳室腔に面する自由縁との間の細胞質内に最も多く観察された (Fig. 24)。又、自由縁の細胞膜が細胞質内に小さく滴状に入りこんでいる、所謂、pinocytotic vesicles もかなり多く認められた (Fig. 25)。更に内腔の拡大を示している pinocytotic vesicles も観察された。時には不整形に拡大した vacuoles が核周辺部に於いて見られる事もある。これらの vesicles 或いは vacuoles の大部分は表面平滑な、所謂、滑面小胞体であり、その膜面に ribosome の附着した所謂、粗面小胞体は対照群でも稀にしか認められないが、薬物注入例では殆んど認められなかつた。

以上の如き所見は注入後24乃至48時間を頂点に漸次対照群に近づいて行き、1週間以上を経過したものでは明らかに対照群と同様に観察された。

multivesicular body に関しては対照群、薬物注入群のいずれにも稀にしか認められず、比較検討は困難であつた。

Golgi 体：発達悪く、空胞化も見られないが、僅かにA群の注入後24乃至48時間のものに於いて発達の傾向が認められたに過ぎなかつた。

Mitochondria：一般に、側脳室上衣細胞のmitochondria は小さく、電子密度も比較的高いが薬物注入例でもこの形態は良く保たれており、大きさや形の変化、内部櫛状構造の乱れ等の所見は認められず、又、細胞内の特殊部位に集合する傾向もない。但し、B群ではむしろ電子密度の低いそれらが観察された。

Ribosome：時にはこれが房状或は環状に集つて観察されるが、多くは所謂、free ribosome の形で細胞内に広くほぼ平等に散在しており、薬物注入例でも同様にその数の増加等特記すべき変化は見られなかつた。

Filamentous structure：全てに於いてほぼ平行に走る束状の構造は乱れず filament の間の離開も観察されなかつた。Takeichi⁸⁸⁾ が述べた様に上衣細胞の支持機能を有するものと思える。

Dense body：対照群に於いても極く稀にしか認められない dense body は、薬物注入群でも同様に核上部或いは自由縁近くに極く稀に認められたに過ぎず、後に述べる脈絡叢での数の増加の如き所見は、認められなかつた。

ii) 側脳室上衣下層

神経膠細胞、神経細胞及び有髄線維：神経細胞の膨化はA群で注入後12時間から1ヵ月に亘つて見られ、又、B群の全例に観察されたが、C群には認められな

かつた。神経細胞及び有髄線維ではA・B・C群のいずれにも著明な変化は認められなかつた。

毛細血管：内皮細胞の膨化の所見はA群で注入直後より72時間に亘り観察されたが、1週間以上を経過するとそれが消退する傾向を示した。B群にも同様な所見を認めたが、C群には観察されなかつた。又、毛細血管内被細胞の pinocytotic vesicles の増加は、A群で1週間以上を経たものに見られ、B群でもこの所見は僅かに観察された。

2 側脳室脈絡叢の変化 (Table 13)

i) 上皮細胞

細胞の形：形、大きさについては、切片によつて様々な様相を呈していて比較する基準がなく、正確な記載は困難であるが、著しい変化はない。

Polypoid border：polypoid border はその名の如く正常でもその基部に比べ先端が膨大しているが、A群にて注入直後よりその肥大の傾向が始まり、この傾向は24乃至48時間になると、更に著明となり同時にその高さは伸長する (Fig. 24)。しかし72時間以上を経過するとこの所見は漸次消退した。しかも注入後24時間のもので5例中2例に polypoid border の全てが棍棒状 club structure を呈したのがあつたが、これは興味深い所見である (Fig. 25)。B群のマイオジール注入例では、多少増加の傾向が認められた。C群では、これらの所見はなかつた。

Apical vacuole：A群で注入後24乃至48時間を頂点にして増加の傾向を取り、この傾向はB群にても観察されたが、C群では認められなかつた。

Terminal bar：各群とも著しい変化を認めない。すなわち、隣接細胞との結合が junctional complex により強固に行なわれている事を示していた。

Plasma membrane：隣接細胞側壁に面した限界膜は、正常では terminal bar を形成した後、細胞の基底部に向つて、ほぼ直線状に走り membrane infolding に至るが、A群で注入後24時間を経るとこれらに乱れが生じ、更に1週間を経過したものでは、その2層の限界膜に挟まれた中間の電子密度の低い層が驚く程拡大しているのが観察された (Fig. 26)。この所見はB群にも認められたが、C群には観察されなかつた。上記の所見に加えて細胞限界膜基底部及び側壁の基底部に近い部分でこれら限界膜に接して pinocytotic vesicles の増加傾向が観察された (Fig. 27)。この所見は、ほぼ上記の細胞間隙拡大の傾向と経時的には一致しているが、C群にも軽度ではあるが認められた。基底部に近

い側壁部限界膜並びに基底部限界膜の両端近くに認められる basal-infolding membrane は対照群とはほぼ同じに観察された。

Mitochondria: mitochondria の変化は A・B・C いずれの群に於いても最も著しく、そのmatrix の電子密度が上昇し明らかな櫛状構造を認め難くなつたもの、逆に matrix の電子密度が低下し mitochondria 全体の大きさが増し膨化の傾向を来すものと認められた。この膨化した mitochondria ではその周囲を取巻く二重膜構造は乱れ、或いは局部的破壊像を示すと共に内部櫛状構造の乱れが認められた。前者の如き電子密度の高い mitochondria は、A群で注入直後より見られ1週間後を頂点として最も著明であつた (Fig. 28)。この傾向は B・C群でも見られた。一方膨化した mitochondria は円形乃至卵円形を呈するもの (Fig. 29)、更に凸凹の激しい変形を呈するなど多種多様であり、内部櫛状構造も形の変形に伴なつて著明な乱れを示した。この所見は、A群の注入24時間後のものから1週間・1ヵ月後に至るもの迄著明に観察され、B群にも認められたが、C群には認められなかつた。時には、この様に膨化した mitochondria が脳室側自由縁近くの細胞質内に集積しているのが認められた。

Dense body: 対照群で極く稀にしか見られなかつた dense body は A群の全経過及び B群に於いて著明に増加して認められ、時には1箇の上皮細胞内に数箇の dense body が観察される事もあつた。この dense body は、一層の限界膜を有し、内部は電子密度の高い物質で充たされているが、この電子密度も一定ではなく、時には顆粒状を呈しているものもあり、又、限界膜との間に狭い低密度の層が残されていたり、或いは基質内に高密度の部分がある事が認められる事もあつた (Fig. 30)。

小胞体: 小胞体の変化は名群の全例に於いて著しく、その所見は主として数の増加及び内腔の拡大であり、その形は卵円形・長楕円形・不整形と種々である。この所見と薬物注入後の経過時間との相互関係は認められなかつたが、この傾向は核周囲に少なく、核下部・基底部に近い原形質内に著明に観察された。

Ribosome: 原形質内にはほぼ平等に分布する。所謂、free ribosome は特に薬物注入後にも変化は見られなかつた。

Golgi 体: Golgi 体の発達は A群に於いて比較的早期から見られ small vesicles, flattened sacs は増加して核周囲でも明らかな Golgi 野を形成し内腔の拡大した Golgi vacuoles も散見された。即ち、注入直後より発達の傾

向が見られ、1ヵ月後に至る迄この傾向は認められた。しかし、これらの変化は B・C群では認められなかつた。

核: 核膜・核質双方共に変化は見られなかつた。

上皮細胞基底膜: 基底部限界膜と上皮細胞基底膜間の電子密度の低い層ではその間隙の拡大等の異常所見は認められなかつた。

ii) 毛細血管

A群の内皮細胞原形質内で vesicles の増加が見られたが特に核のある原形質膨大部に著しく、又、基底膜側限界膜の内面に原形質に向つて一列に並んだ pinocytotic vesicles の増加が認められた。この所見は注入後12時間以後のもので観察されたが特に24乃至48時間で最も著明であり、以後漸次減少して認められた。B群にも同様に観察された。核・核膜・内皮細胞を取巻く基底膜については、特に著明な変化を認めなかつた。

iii) 細胞外腔

ここに存在するのは膠原線維であるが、脳室内薬物注入後もその走行の変化、間隙の離開等の異常所見は観察されず、又、細胞外腔の拡大も認められなかつた。

IV 総括並びに考察

1 脳室内薬物注入時の脳室壁及び脈絡叢の微細構造の変化 —動物実験より—

脳室壁を被覆する脳室上衣細胞は、髄液と広い面積で接しているながら、その機能と形態の関係については従来あまり省りみられていながかつた¹¹⁾。しかし、近年髄液の産生・吸収・循環等に関する研究が活発に行なわれるに従ひ^{12,13)}、この脳室壁も髄液の代謝に関与している事が明らかとなり²¹⁾、更に電顕の発達により脳組織の微細構造が次第に明らかとなり、脳浮腫の病態像をはじめ血液—脳関門に関する知見が深まるにつれ、脳—髄液関門の存在も推定されるようになった⁴⁾²²⁾³¹⁾。Brightman⁶⁾ 及び Tennyson & Pappas⁷²⁾⁸⁰⁾ は tracer を脳室内に注入し、その上衣細胞の微細構造を観察しているが、これは上衣細胞の吸収能更には脳—髄液関門の一端を電顕的に解明する一つの試みと言えよう。

一方脈絡叢の髄液産生或いは吸収に関する研究は古く1913年 Dandy¹⁴⁾ に端を発し、以後枚挙にいとまがないが、Dempsey & Wislocki 及び Van Breemen & Clement (1955)¹⁴⁾ は tracer を使用して電顕にて観察しており、血液—髄液関門の一端を解明する試みとして意義がある²¹⁾。

以上の如く脳室壁上衣細胞及び脈絡叢は、髄液代謝に重要な役割を荷い、更に barrier function を有して

いると考えられるので、脳室内に薬物を注入すれば髄液の性状に変化を来し、ひいてはこれらにも何等かの形態学的変化を招来するものと予想される²⁷⁾。そこで、この仮定に立つて著者の観察した脳室内薬物（主として水溶性造影剤）注入時の脳室壁及び脈絡叢の微細構造に考按を加える。

i) 脳室壁

側脳室上衣細胞の脳室腔に面する自由縁に於いて見られるmicrovilliは、本陣²⁸⁾等の報告によれば細胞の遊離面を大略15倍に増大しているという。著者の実験でもこれが著明に増加しているのを観察しており、これは明らかに上衣細胞と髄液の接触面積を増加せしめ、従つて髄液の代謝の一端を荷うものと考えられる。又、後述するが脈絡叢上皮にあるpolypoid borderもmicrovilliの一種であり、これについてWislocki¹⁰⁰⁾等は脳室面積増加は髄液の吸収に意義あるものと述べ著者も若干の膨大を認めている。Tennyson & Pappas⁹³⁾、Palade⁶⁷⁾及びBrightman⁶⁾はtracerを用いた実験でpinocytotic vesiclesより取り込まれるのを観察、更にPalay & Karller⁷⁰⁾⁷¹⁾はratの消化管にcorn oilを注入しこれがmicrovilli基部のpinocytotic vesiclesに入り、次いで小胞体内に吸収され、移送される事も観察して、microvilliが濾過作用を営んでいる事を推定している。

この事はmicrovilliとpinocytotic vesicles、小胞体が物質の吸収・移送という面で重要な相互関係を有しているものと思われる。薬剤注入例にても12時間以後のものにpinocytotic vesiclesの増加を見、これが24時間で頂点に達し更にB群にても著明に観察された。このpinocytotic vesiclesの増加と時期的にはほぼ平行してsmall vesiclesの増加が観察されたが、Porter (1960)⁷³⁾は細胞機能の旺盛なる時にvesiclesの増加を認めている。これらの変化はmicrovilliの変化より早期に始まり6乃至12時間後の上衣細胞に於いて既に認められている。従つて上衣細胞のmicrovilliは分泌よりむしろ吸収機能を有すると考えられる。

薬剤注入後24乃至48時間経過した上衣細胞にて上記変化と共に小胞体の拡大やGolgi体の発達が観察されるが(Fig. 20)、これら膜構造を有する一連の細胞内小器官は物質代謝に関与しており密接な関係のある事が知られている。即ちsmall vesiclesや小胞体及びGolgi体は細胞の機能に応じて相互に移行しあうものと考えられ、吸収機能を有する細胞に於いてGolgi体は吸収した物質の蓄積或いは濃縮精製に関与して細胞内水分平衡を調節する機能を有すると言う。

mitochondriaの観察は脳浮腫や血液-脳関門の研究に於いて脳実質や神経膠細胞、神経細胞で数多く報告されており、最近ではこの分離が可能となり形態学的観察のみならず、組織化学的検索が進むにつれてその膜内に存在する酵素活性が明らかとなり、細胞の代謝過程、或いは種々の病的条件下で酵素活性が阻止されmitochondriaの形態が種々変化して来ると想像されるが、著者の実験では著明な変化は観察されなかつた。

細胞側壁部の境界膜についてはFarquhar & Palade (1963)¹⁸⁾の詳細な報告があり、上衣細胞でも、Brightman & Palay⁵⁷⁾の報告を見るが、薬剤注入例ではtight junction及びdesmosomeに著変なく、彼らの称えるintermediary junctionで細胞間隙開大の所見もなく、上衣細胞のcell junctionは揺がず細胞間隙を通じての脳室腔と脳実質内の移行は少ないものと考えられる。更にfilamentous structureにも著変は見られず、従つてjunctional complexとfilamentous structureで上衣細胞の形態は強固に保持されているものと考えられる。

ciliaについてはFausett & Porter (1961)¹⁹⁾の詳細な報告を見る。上衣細胞にてはBrightman & Palay⁵⁷⁾の報告があるが、これについても脳室内薬物注入による影響は観察されなかつた。

multivesicular body及びdense bodyは対照群でも実験例にても極く僅かしか観察されなかつたが、Novikoff⁽⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾はmultivesicular bodyがpinocytotic vesiclesの集合体であるとし、又acid-phosphataseの活性を有するlysosomeがこの形態を取る事もあると述べている。著者は上衣細胞のこれらのacid-phosphatase, uricase, d-amino acid oxidase等の生化学的同定を行なつてはいないので本態は不明であるが脳室内薬物注入後に若干見られるmultivesicular bodyの電子密度の低下、又はvesiclesの内腔拡大等はなく、従つて細胞質のfree vesiclesとは異質なものと考えたい。

以上述べて来た脳室内薬物注入時の脳室壁特に上衣細胞の変化は長時間を経ると漸次消退する所見を示している。即ちreversibleなものと考えられる。

ii) 側脳室脈絡叢

脈絡叢の自由縁に存在するpolypoid borderに關して、Van Breemen & Clementがその突起の先端がちぎられてblebによつて髄液が産生されると報告して以来Maxwell & Pease (1956)⁴³⁾、Ladman等が同様な意見を述べている。又、黒住 (1959)³⁶⁾はmicroapocline mechanismで髄液は産生されると述べており、この説に従えば著者の観察したpolypoid borderの肥大傾向

は又、同時に apical vacuoles の増加傾向を示している。或いは、細胞質から自由縁に向う water transport の増加傾向の一所見と見做す事も出来る。然しながら Sjöstrand and Rhodin⁸²⁾が腎尿管上皮細胞に、Maxwell & Pease⁴³⁾が脈絡叢上皮細胞に、Wislocki & Ladmann¹⁰⁰⁾が脈絡叢上皮及び眼球毛様体上皮に於いて観察し、水分代謝と密接な関係にあると述べている basal infolding membrane について脳室内薬物注入例では著しい所見は認められなかつたのでこの点からすると polypoid border の肥大は上皮細胞の浮腫の一形態とも見做し得る。ciliaについては Mullen & Rogers^{(1956)⁴⁷⁾}は家兎に、Maxwell & Pease⁴³⁾はラットに、村上^(1961)⁵²⁾53)はヤモリ及び鳥の脈絡叢に認め、Wislocki & Ladmann¹⁰⁰⁾は犬にはないと述べ、中西^{(1959)⁵⁵⁾}は mouse でも見ないと述べているが、著者は成犬に於いて1乃至2本の cilisが存在するのを観察した (Fig. 28)。しかし、病的な意義はない。

側壁部・細胞限界壁に就いては、既に上衣細胞の項で述べたが、脈絡叢にても同じく junctional complex が観察された。又、側壁部細胞膜の走行の乱れは、殆んど例で隣接細胞のそれとほぼ平行に現われ extracellular spaceに変化があつたのではなく、むしろ intracellularの変化の結果引起こされた所見 (例えば一旦膨大した上皮細胞が再びその体積を減ずる様な場合) と考えられる。

側壁部基底側附近の細胞膜及び基底部細胞膜に認められた pinocytotic vesicles の増加傾向は12乃至48時間で最も旺盛な pinocytosis (Fig. 27) を示し、この期間には毛細血管内皮細胞内にも同様な所見を伴ない、甚しい例ではその細胞限界膜が数珠状に配列した vesicles の連続として観察された。Palade^{(1960)⁶⁷⁾}は tracer を使用してこれが血管内から組織への物質運搬に役立つ事を確かめており、又、黒住³⁶⁾も同様な所見を人の汗腺で確かめている。

これとはほぼ時期を同じくして上皮細胞基底膜附近に先ず小円形の粗面小胞体 rough surface endoplasmic reticulum (以下R-ERと略す)が増加し、次いで細胞全域に及び同時に拡大した小胞体も現われ特にこれは核上部に著しい。Golgi 体の発達もこれに平行して small vesiclesの増加から flattened sacs の増加傾向を示す事は、前述の pinocytosis の増加傾向と併せて物質の輸送、特に water transport の亢進所見と見做し得る。小胞体のこれらの所見は、Porter⁷³⁾、渡辺等の見解に一致しており Porter & Machado は機能旺盛な細胞に

small vesicles の増加を認めている。

Golgi 体が分泌物の産生と密接な関係にある事 (Palade^(1955)¹³⁾65)等は今日では殆んど異論なく、分泌機能を有する細胞では Palade^{(1956)⁶⁶⁾}の脾外分泌細胞の観察により蛋白性分泌物は小胞体で合成されるという見解に一致している。黒住^{(1965)³⁶⁾}によれば、「合成された高分子物質も稀薄な液状をなして存在する場合にはその物質が小胞体内に貯留してくれば小胞体の外形はそれに伴つて変形・膨大して来るはずであり、次の過程で小胞体の液体がそのままR-ERからGolgi体へと転送され、ここで分泌物の濃縮が行なわれている」と述べている。又、脈絡叢の薬物注入後のR-ER並びにGolgi体の動きは細胞内での相互の配置具合を含めて考え、光顕のこれら見解と良く一致する。更に basal infolding membrane に alkaline phosphatase 及び ATP-ase 活性を認めている事から、この部分は能動的輸送作用として密接な関係があると黒住は³⁶⁾述べているが著者はこれを証明し得る所見を観察しなかつた。

mitochondria は脳室内薬物注入直後より変化が起こり始め、極端なものでは基質中央部が空泡化し周囲の二重膜構造に破綻を来す事すらあつた (Fig. 26)。この変化は24時間乃至1週間に亘ります著明となる。この膨化の所見は実験的脳浮腫の際の報告を初め、Cleland & Slater^{(1953)⁹⁾}、Watson & Siekevitz⁹⁶⁾、藍沢^{(1965)⁷⁵⁾}、用橋、黒住³⁶⁾等の報告があり、著者の観察した mitochondria の膨化並びにその基質の電子密度の低下の所見が脈絡叢上皮の髄液産生に関連しているかどうか不明であるが、小胞体或いはGolgi体と密接な関連を保ち、これら膜系統が一体となつて髄液分泌機構に重要な役割を演じていると考えられる。

dense body の増加が著者の実験では特に著明で Wislocki & Ladman¹⁰⁰⁾も同様な小体を犬及び兎に見出し、これら顆粒の本体については、Flather⁽¹⁹²³⁾は hemosiderin と考えている。又 Case⁸⁾はモルモットの脈絡叢中にこれを見て固定し、内部の顆粒は hemosiderin granules で、この小体は mitochondria の変形と考えている。しかし、著者はそれには賛同し難く、lysosome と考えている。尚、これについては次項でその詳細を述べる。

核膜の走行の乱れは、それ程著明ではない。しかし核の DNP 顆粒は24乃至48時間で集合化を示し、全体として核内の電子密度が不均衡となるものがある。又、核小体の位置は切片によつては核膜に接して存在する例も見られるが薬物注入例では一定の傾向を示さず、

これと原形質内DNP顆粒、或いはR-ERとの関係は明らかでない。

上皮細胞基底膜及び毛細血管基底膜について Dempsy & Wislocki, Van Breemen & Clement⁴⁾ は脈絡叢の barrier functionの一端を荷うものと考え、Papaz & Tennyson (1962)⁹⁰⁾ も家兎眼球にて同様な意見を述べている。しかし、脳室内薬物注入例に於いてその離開等の変化は観察されず、従つて、上皮細胞の基底膜が毛細血管のそれと一体となつて血液-髄液関門の機構を形成しているとすれば、脳室内薬物注入によつても著しい変化を来さなないのはそれだけ barrier としてすぐれていると言える。

その他、水溶性造影剤注入24時間後の5例中2例に於いて棍棒状club structureの polypoid borderを見(Fig. 25), 又、濃縮された如き電子密度の上昇した mitochondria (Fig. 29) が観察されたか、これは明らかに cell function の低下を示すものであり、前述の所見とは全く反対の所見が現われ、原因については明らかでない。

2 炎症反応と lysosome について

炎症像を電顕で解明した試みは少なく、Marchesi (1961)⁴²⁾, Majino (1961)⁴⁰⁾⁴¹⁾, Palade (1961)⁶⁸⁾, 舟橋 (1965)等の報告があるが、これら諸家は血管壁の状態(特に透過性と結びつけて)を炎症反応解明の方法としている。

著者は血管の透過性の問題から炎症を解明する事に異論はないが、実験結果に多数出現した dense body、即ち lysosome が炎症と結びつくのではないかと考えている。

この lysosomeは1955年 C. de Duve¹⁷⁾等により提唱された生化学的概念であつたが、1956年に Novikoff⁵¹⁾により形態学的に細胞内顆粒として認められた。この新しい細胞内顆粒 lysosome は一層の膜を有し、多くの水解酵素を内包する微小顆粒で、一定条件下で容易に膜は破綻され、内包酵素が遊離する。その後、細胞学分野で lysosome 酵素の活性化により、自己崩壊、排泄及び融解・壊死等の機構に直接な役割を持つと言う。又は細胞内顆粒の中で最も多形性を為すものであつて、その成熟過程上で形態的機能的変化著しく、その存在する細胞の種類にても種々な様態を呈す⁸⁶⁾⁸⁷⁾。

Cohn & Hirsh¹⁰⁾は炎症時の多核白血球が phagocytosisに際して lysosome の顆粒が破綻し遊離する水解酵素により細胞内に侵入した細菌を殺菌・消化する事を明らかにした。又、Movat⁵¹⁾等は受動 anaphylaxis の

抗原-抗体複合体も多核白血球に貪喰されると、その lysosome 顆粒の崩壊、lysosome 因子遊離が起こり、アレルギー炎症が結果されるとした。

上述の炎症時の白血球 lysosome の作用は組織の炎症性変化の成り立ちを示すものである。lysosome 因子による microthrombus 形成、histamine を介して血管透過性炎症亢進等が滲出や循環障害を来し隣接組織の乏血を結果し、その構成細胞の乏血が更に lysosome 崩壊を誘発して連続的な組織反応を惹起させるという。又 Lack³⁷⁾は RA 関節炎に見られる fibrinoid は、lysosome の autolysis 機能の欠陥を示すものとした。その後各種の疾患、特に炎症性疾患に際してこの lysosome の活発な動きを報告した学者も多い²⁹⁾⁴⁸⁾⁷⁴⁾⁸⁶⁾⁸⁷⁾⁹⁷⁾。

lysosome は最近の知見では炎症反応の機序を具体的に解明する有力な手がかりとされており⁹⁷⁾、著者の実験にて脈絡叢上皮内に 見出した lysosome の増加は炎症反応の一表現であると考えられる。

以上の如く、脳室内薬物注入にて惹起される脳室上衣細胞並びに脈絡叢の変化は教室の島田・新井等の行なつた実験的頭部外傷に伴うそれら変化と近似である。つまり、外傷が物理的刺戟とすれば、これら薬物注入は化学的刺戟であり、そうした刺戟に惹起される広義の炎症像・浮腫像を呈したものであろう。すなわち、髄液性状の変化とあいまつて脳室系に微弱な傷害作用が起こり、次に防禦機構が再建され、新しい細胞活性が生れてくるのである。従つて第1編で述べた微弱な傷害作用による初期の光顕的炎症反応と一致させてよい微細構造上の変化であると考え。

結 語

1. 最近、診断或いは治療の目的で陽性造影剤、薬物等の脳室内注入が行なわれているが、これらによる脳室壁・脈絡叢への影響を形態学的に観察した。この解明の為に114例の各種疾患剖検脳を使用し、脳室炎・脈絡叢炎を再検討。特に微弱な炎症反応の解明を試みた。

2. 造影剤注入例の脳室壁には上衣細胞の空胞化、変性像、上衣下膠線維層の浮腫性膨化線維疎開、断裂、肥大性星膠細胞増殖反応を伴う充血等が、比較的広範囲に認められ、一部に顆粒状上衣炎への移行像がある。この所見は何等特異的所見ではないが、比較対照した他群より稍顕著広範であり、弱い傷害作用に対する防禦反応と見做し得る所見である。

3. 脈絡叢については Zeiss integration ocular を使

用し、上皮表面積、基質血管を計測し数値的表現を試み、炎症の初期には基質血管の炎症性充血に伴う上皮機能亢進もあり、分泌機能亢進も考えられるが、水溶性造影剤注入等により炎症が進行すると白血球浸潤、上皮変性剝離等による機能的表面積が減少するのを見た。

4. 実験的には成人脳室内に、A群 水溶性造影剤、B群 クロトン油・油性造影剤、C群 クロールプロマジン・ピタカンファー・生理食塩水等を注入し、経時的に脳室上衣及び脈絡叢を主として電子顕微鏡的に検索した。

5. 脳室上衣細胞では microvilli の増加が直後より長期に亘り各群に見られ、pinocytotic vesiclesの増加はA・B群に見られたが、C群には認められず、小胞体の空胞化及び Golgi 体の発達はA群の24乃至48時間に主として認められた。隣接細胞膜の変化及び神経膠細胞の膨化はA群直後を除く全経過に又、B群にも見られた。上衣下層の血管内細胞の肥厚もA群にて直後より72時間に亘り観察された。

6. 脳室脈絡叢では polypoid border の膨化、apical vacuoles の増加がA群全経過とB群に、細胞間隙拡大と pinocytotic vesicles の増加は直後を除くA群全経過とB群に見られ、ミトコンドリアの膨化と内部縞状構造の乱れは、A・B両群に著明で Golgi 体の発達は全経過に認められた。B・C群には見られなかった。

小胞体に関してはA・B・C群全てにその増加と拡大を見、血管内皮細胞の pinocytotic vesicles もA群直後を除くA・B・C群全例に見られた。又 lysosome が著明にA・B群全例に増加していた。

7. 以上の事から薬物の脳室内注入（特に水溶性造影剤・油性造影剤・クロトン油等）は脳室側からの機械的・化学的な刺激作用であり、傷害作用は脳室上衣細胞傷害、上衣下線維層の浮腫性膨化に始まるものであり、脈絡叢にても髄液分泌機構等と与える影響大と考えられ、ひいては髄液性状を変化せしめる可能性もある。こうした電子顕微鏡像、特に lysosome の著明な出現を主とする所見は光学顕微鏡にて表現された微弱な炎症像を表わしていると解釈した。

本論文の要旨は第26回日本脳神経外科学会総会及び第27回日本医学放射線学会に於て発表した。

稿を終るにあたり終始御恵賜な御指導、御校閲を賜わった恩師田中忠二教授をはじめ、病理学教室 橋本敬祐教授、斎藤脩講師、又教室の高垣衛講師、新井洋石博士、島田祐宣博

士、そして電子顕微鏡学の御指導を戴いた解剖学教室 益田栄教授に謹んで感謝の意を表します。

最後に終始暖い御助言と励しの言葉を与えて下さった脳神経外科学教室主任石井昌三教授に心から謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Arai, Y.: Electron microscopic studies on the choroid plexus of the experimental head injury. *Archiv für Japanische Chirurgie*, **37**: 3, 1968.
- 2) Bering, E. A.: Studies on the role of the choroid plexus in tracer exchanges between blood and cerebrospinal fluid. *J. Neurosurg.*, **12** (7): 385, 1955.
- 3) Blinzinger, K. Elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Ependym der Hirnventrikel des Goldhamsters (*Mesocricetus auratus*). *Acta Neuropath.*, **1**: 527, 1962.
- 4) Breemen, V. L.: Silver deposition in the central nervous system and hematoencephalic studied with the electron microscope. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **1** (2): 161, 1955.
- 5) Brightman, M. W.: The fine structure of ciliated ependyma. *The Anatomical Record*, **139**: 210, 1961.
- 6) Brightman, M. W.: An electron microscopic study of ferritin uptake from the cerebral ventricles of rats. *The Anatomical Record*, **142**: 219, 1962.
- 7) Brightman, M. W. and Palay S. L.: The fine structure of ependyma in the brain of the rat. *J. Cell Biology*, **19**: 415, 1963.
- 8) Case, N. M.: Hemosiderin granules in the choroid plexus. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **6** (3): 527, 1959.
- 9) Cleland, K. W.: Respiratory granules of heart muscle. *Biochem. J.*, **53**: 547, 1953.
- 10) Cohn, Z. A. and Hirsh, J. G.: The Isolation of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leucocytosis. *J. Exp. Med.*, **112**: 983, 1960.
- 11) Cushing, H.: Studies on the C. S. F. and its pathway, I. (Introduction). *J. Medical Research*, **26**: 1, 1914.
- 12) Cushing, H.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **17**: 163, 1931.
- 13) Dalton, A. J.: Golgi apparatus and secretion granules. In the cell, Vol. II, edited by Brachet, J. and Mirsky, A. E., Academic Press, New York, 1961.
- 14) Dandy, W. E.: An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. **61**: 2216, 1913.
- 15) Dandy, W. E.: Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. *Ann. Surg.*, **68**: 5, 1918.
- 16) 伊達慶宗: 超遠心中枢神経組織の微細構造について (第二報). *日本生理学雑誌*, **26**: 1, 1964.
- 17) De Duve, C. et al.: Tissue fraction studies,

6. intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem. J.*, **60** : 604, 1955.
- 18) Farquhar, M. G. and Palade, G. E. : Junctional complex in various epithelia. *J. Cell Biology*, **17** : 375, 1963.
- 19) Faucett, D. W. : Cilia and flagella, in : *The cell*. J. Brachet and A. E. Mirsky editors, New York Academic Press Inc., **2** : 217, 1961.
- 20) Feldberg, W. and Sherwood, S. L. : Intraventricular injections of acetylcholine and of serotonin into the consciousness cat. *J. Physiol.*, **120** : 12, 1953.
- 21) Fleischhauer, K. : Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der Faszeglia. I. Beobachtungen an den Wandungen der Hirnventrikel der Katze (Seitenventrikel, III Ventrikel). *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, **51** : 467, 1960.
- 22) Fox, J. L. : Development of recent thoughts on intracranial pressure and the blood-brain barrier. *J. Neurosurg.*, **21** : 909, 1964.
- 23) 福井仁士, 他 : 制癌剤の脳室内応用に関する研究 第27回日本脳神経外科学会総会 (東京) 1968.
- 24) 花房正三 : 人脳脳室壁の正常並びに病理組織学的研究. 特に脳室上衣細胞について. *慶応医学*, **20** : 17, 1940.
- 25) Heimburger, R. F. et al. : Positive contrast cerebral ventriculography using walter-soluble media. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **29** : 281, 1966.
- 26) Henig, A. : Das Problem der Kernmessung (Eine Zusammenfassung und Erweiterung der Mikroskopischen Messtechnik). *Mikroskopie*, Bd. **12** : 174, 1957.
- 27) Hirano, A. et al. : The fine structure of cerebral fluid accumulation ; Reaction of ependyma to implantation of cryptococcal polysaccharide. *J. Path. Bact.*, **91** : 149, 1966.
- 28) 本陣良平, 他 : 小腸絨毛上皮縁の電子顕微鏡所見. *解剖学雑誌*, **36** : 289, 1961.
- 29) Humphrey, J. H. : The mechanism of Arthus reactions. I. The role of polymorphonuclear leucocytes and other factors in reversed passive Arthus reaction in rabbits. *Brit. J. Exp. Path.*, **36** : 268, 1955.
- 30) 飯田万一, 吉村義行 : 脈絡叢の形態と機能の研究. *日本病理学会会誌*, **53** : 201, 1964.
- 31) Ishii, S., Hayner R., Kelly W. A. and Evans J. P. : Studies of cerebral swelling. II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. *J. Neurosurg.*, **16** : 152, 1959.
- 32) Jahn, E. : Die Krankhafte Befunde an den Hirnkammerwänden im Lichte der Liquor-Hirngewebs-Srankenfrage. *Zieglers Beitr.*, p. 186, 1940.
- 33) 門脇義人 : 側脳室内に應用した薬物の脳波に及ぼす影響. *米子医学雑誌*, **14** (4) : 278, 1963.
- 34) 泉山正典 : 結核性髄膜炎に於ける脳室上衣の形態学的検討. 一髄液-脳柵 (Liquor-Brain Barrier) の観点から- *日本病理学会会誌*, **47** (5) : 884, 1958.
- 35) Klinkerfuse, G. H. : An electron microscopic study of the ependyma and subependymal glia of the lateral ventricle of the cat. *The American Journal of Anatomy*, **115** : 71, 1964.
- 36) Kurosumi, K. : Electron Microscopic Studies on Morphology of Secretion. *J. of Electron Microscopy*, **14** : 12, 1965.
- 37) Lack, C. H. : The role of lysosomes in experimental arthritis in the role of lysosome in pathology. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **59** : 867, 1966.
- 38) Light, R. U. and Bysshe S. M. : The administration of drugs into the cerebral ventricles of monkeys. *J. Pharmacology*, **47** : 17, 1933.
- 39) Luse, S. A. : Fixation and embedding of mammalian brain and spinalcord for electron microscopy. *J. of Ultrastruct. Research*, **4** : 108, 1960.
- 40) Majino, G. and Palade G. E. : Studies on inflammation. I. the effect of histamine and serotonin on vascular permeability. *J. Biophysic and Biochem. Cytol.* **11** : 571, 1961.
- 41) Majino, G., Palade G. E. and Scheff G. I. : Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree. (A topographic study). *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.*, **11** : 607, 1961.
- 42) Marchesi, V. J. : The site of leucocyte emigration during inflammation. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **46** : 115, 1961.
- 43) Maxwell, D. S. : The : electron microscopy of the choroid plexus. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, **2** : 467, 1956.
- 44) McCulloch, W. S. et al. : Effects of intraventricular acetylcholine, cholinesterase and related compounds in normal and 'catatonic' cats. *Nature, Lond.*, **169** : 157, 1952.
- 45) MacLaurin, R. L. : What's new in surgery. - *Neurologic Surgery. S. G. O.*, **126** (2) : 287 Feb, 1968.
- 46) Merle, P. : Etude sur les Ependymites cérébrales. Paris. 1910.
- 47) Millen, J. W. : An electron microscopic study of choroid plexus in the rabbit. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2** (4) : 407, 1956.
- 48) Miller, W. S. and Smith J. G. : Effect of acetylsalicylic acid on lysosomes. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, **122** : 634, 1966.
- 49) 水吉喜己 : 人側脳室壁について. *精神神経学雑誌*, **60** : 75, 1958.
- 50) 森本茂喜 : 脳室壁の病理組織学的研究. *東京医学会雑誌*, **45** : 1329, 1931.
- 51) Movat, H. Z. et al. : A permeability factor release from leucocytes after phagocytosis of immune complex and its possible role in the Arthus reaction. *Life Science*, **3** : 1025,

- 1964.
- 52) Murakami, M.: An electron microscopic study of the choroid plexus in the Lizard, *Gecko Japonicus*. J. Electron Microscopy. (Jap.) **10** (2): 77, 1961.
- 53) Murakami, M. An electron microscopic study of the choroid plexus of the bird, *Zosterops Japonica*. J. Electron Microscopy. (Jap.) **2** (1): 22, 1962.
- 54) Nakamura, T. Experimental studies on the cooling irrigation of cerebral ventricular system (III). Electronmicroscopical observation of the choroid plexus and cerebral substance near the ventricular cavity. *Archiv für Japanische Chirurgie*, **34**: 1395, 1965.
- 55) 中西 昭: 脈絡叢の超微構造に関する電子顕微鏡的研究. 十全医誌, **63** (3): 460, 1959.
- 56) Novikoff, A. B.: Lysosome and related particles. In: *The cell*. II. edited by Brachet J. and Mirsky A. E., Academic press, New York, 1961.
- 57) Novikoff, A. B. Pathology of symposium, Lysosomes, Fed. Pro., **23**: 1009, 1964.
- 58) Novikoff, A. B., Goldfischer, S. and Essner, E.: The localization of nucleic acid. J. Histochemistry and Cytochemistry, **12**: 72, 1964.
- 59) Obersteiner, H.: Über einige Lympraume Gehirn. *Akad. Wiss. (Wien)*, **61** (1): 57, 1870.
- 60) Obrador, S.: Action of certain drugs injected into the ventricular system of man. (Intraventricular encephalo-pharmaco-therapy) J. of Neurosurgery, **22**: 441, 1964.
- 61) 大津義彦: 各種造影剤の髄液腔内注入が髄膜並びに中枢神経系に及ぼす影響. 一陽性造影剤による脳室造影法の副作用軽減に関する研究. 日本外科宝函, **28** (7): 2761, 1959.
- 62) Opalski, A. Studien zur allgemeinen Histo-pathologie der Ventrikelwände. *Z. Neur.* **150**, 1934.
- 63) Ophüls: Ueber die Ependymveränderungen bei tuberkulöser Meningitis. *Virch. Arch.* **150**, 1897.
- 64) Otto, Walbaum.: *Virchows Arch.* **160**: 85, 1900.
- 65) Palade, G. E.: Studies on the endoplasmic reticulum. II. Simple dispositions in cells in situ. J. Biophys. Biochem. Cytol., **1**: 567, 1955.
- 66) Palade, G. E.: Intracisternal granules in the exocrine cells of pancreas. J. Biophys. Biochem. Cytol., **2**: 417, 1956.
- 67) Palade, G. E. Transport in quanta across the endothelium of blood capillaries. *Anatomical Record*, **136**: 254, 1960.
- 68) Palade, G. E.: Blood capillaries of heart and other organs. J. American Heart Association (Circulation), **24**: 368, 1961.
- 69) Palay, S. L.: An electron microscopical study of neuroglia. In: *Biology of Neuroglia*, edited by Windle, W. F. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1958.
- 70) Palay, S. L. and Karlin L. J.: An electron microscopic study of the intestinal villus. I. The fasting animals. J. Biophys. Biochem. Cytol., **5**: 363, 1959.
- 71) Palay, S. L. and Karlin L. J.: An electron microscopic study of the intestinal villus. II. The pathway of fat absorption. J. Biophys. Biochem. Cytol., **5**: 373, 1959.
- 72) Pappas, G. D.: An electron microscopic study of the passage of colloidal particles from the blood vessels of the ciliary processes and choroid plexus of the rabbit. J. Cell Biol., **15** (2): 227, 1962.
- 73) Porter, K. R.: Studies on the endoplasmic reticulum. IV. J. Biophys. Biochem. Cytol., **7**: 167, 1960.
- 74) Rajan, K. T. Lysosomes and gout. *Nature*, **210**: 959, 1966.
- 75) 藤沢茂雄・安田寛基: 糸粒体の形態と機能. 最新医学, **20**: 719, 1965.
- 76) Riggs, H. W.: The dangers and the mortality of ventriculography. *Bull. Neurol. Inst., New York*, **3**: 210, 1933.
- 77) 齊藤 脩, 他: 新生児, 幼若乳幼児期に於ける Hydrocephalus について, 神経研究の進歩, **10** (4): 786, 1966.
- 78) Schultz, R., et al.: The electron microscopy of the lamprey spinal cord. J. Morphology, **98**: 251, 1956.
- 79) Shryock, E. H. and Case N. H. Light and electron microscopy of the choroid plexus in dog. *Anat. Rec.*, **124**: 361, 1956.
- 80) 島田裕互, 他: 実験的頭部外傷に於ける側脳室上衣細胞及び脈絡叢の電子顕微鏡学的研究. 脳と神経, **18** (4): 459, 1966.
- 81) Siehler, R. D.: A mechanism of secretion in the choroid plexus. (The conversion of oxidation redaction energy into work). J. of Biological Chemistry, **126** (2): 603, 1938.
- 82) Sjöstrand, F. S.: The ultrastructure of the proximal convoluted tubules of the mouse kidney as revealed by high resolution electron microscopy. *Experimental Cell Research*, **4**: 426, 1953.
- 83) Stuck, R. M. and Reeves, D. L. Dangerous effects of thotrast used intracranially, with special reference to experimental production of hydrocephalus. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **40**: 86, 1938.
- 84) Sugino, R.: Experimental Studies on the reaction in following injection into the lateral ventricle with various medications. (in Japanese). *Arch. Jap. Chir.*, **20**: 549, 1943.
- 85) 高木敬次郎, 岩沢義郎: マウスに於ける果物の脳室注入法. 日本薬理学雑誌, **59** (4): 96, 1963.
- 86) 高安正夫 他: 臨床とライソソーム(その1) 日本臨床, **25** (10): 129, 1967.
- 87) 高安正夫 他: 臨床とライソソーム(その2) 日本臨床, **25** (11): 107, 1967.

- 88) Takeichi, M. : The fine stucture of ependymal cells. Part I : The fine structure of ependymal cells in the kitten. *Archivum Histologicum japonicum*, **26** : 483, 1966.
- 89) Tennyson, V. M. : The fine structure of the ependymal lining of the aqueduct in young rabbits. *The Anatomical Record*, **139** : 279, 1961.
- 90) Tennyson, V. M. and Pappas G. D. . An electron microscopic study of the passage of colloidal particles from the blood vesselses of the ciliary processes and choroid plexus of rabbit. *J. Cell Biol.* **15** : 227, 1962.
- 91) Tennyson, V. M. and Pappas G. D. : An electron microscope study of ependymal cells of the fetal, early postnatal and adult rabbit. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, **56** : 595, 1962.
- 92) 富田 卓 : 放射性同位元素 P^{32} を指標とした髄液の産生, 吸収及び循環に関する研究, *日本外科学会雑誌*, **63** : 151, 1962.
- 93) 鳥居恵三 : 脳脊髄腔内注入療法はきけんが多い, *医学*, **4** : 113, 1948.
- 94) Virchow, R. : Über das granulierte aussehen der Wandungen der Gehirnventrikel. *Zeitschrift Psychiatrie*, **3** : 242, 1842.
- 95) Walter, Freeman, K. et al. : Ventriculography with colloidal Thorium Dioxide. *J. A. M. A.*, **106** : 96, 1936.
- 96) Watson, M. L. and Siekevits, P. : The isolation and analysis of a mitochondrial membrane fraction. *J. Biophys. Cytol.*, **2** : 379, 1956.
- 97) Weissman, G. : The role of lysosomes in inflammation and disease. *Ann. Rev. Med.*, **18** : 97, 1967.
- 98) Welch, K. : Secretion of C. S. F. by choroid plexus of the rabbit. *Amer. J. Phsyol.*, **205** : 617, 1963.
- 99) Wilson, G. : 脊髄腔内投薬のきけん, *臨床内科, 小児科*, **4** : 573, 1949.
- 100) Wislocki, G. B. and Ladmann A. J. : The fine structure of the mammalian choroid plexus. In : *Ciba Foundations of Symposium on the Cerebrospinal Fluid*. J. and A. Churchill Ltd., 1958.
- 101) 山元寅男 : Toluidine blueによる Epoxy resin包埋切片の 光学顕微鏡用染色法について, *解剖学雑誌*, **38** : 124, 1963.
- 102) Zeiss-booklet, : 40-195-e(Integrating Eypies).

Table 2 正常对照例 (年令別)

	年 令	0～30才	31～40才	41～50才	51～60才	61～70才	71才以上
上 衣 細 胞	配列不整	—	—	±	—	—	—
	細胞間隙拡大	—	—	+	+	+	+
	扁平化	—	—	—	—	+	+
	長軸伸長	—	—	—	—	—	—
	細胞浮上り	+	—	—	±	±	—
	上衣層の持上り	—	±	—	—	—	—
	上衣細胞脱落	+	+	+	+	+	+
	上衣細胞再生	±	+	+	—	—	+
	その他（顆粒状上衣炎等）所見						
上 衣 下 層	上衣下層の浮腫	—	±	±	±	±	±
	上衣下層の血管拡張	—	+	+	±	±	—
	グリア増生	—	+	—	±	—	—
	その他（アミロイド沈着等）所見						+
脈 絡 叢	上皮内空泡	—	+	+	+	+	±
	上皮扁平化	—	—	—	—	±	+
	上皮腫大	—	—	+	+	+	—
	上皮細胞間隙拡大	—	±	—	+	+	+
	核の下方移動	—	—	—	—	—	+
	上皮下層の浮腫	—	—	+	+	+	+
	上皮下層の線維化	—	—	—	—	—	—
	上皮再生（化生）	±	—	—	—	—	—
	叢形の単純化	—	—	—	—	±	+
	叢形の複雑化	—	—	—	—	—	—
	充 血	—	—	+	—	—	—

Table 3 脳室炎を伴う脳炎・髄膜炎例（部位別）

[illegible]

Table 5 脳腫瘍例（年令別）

	年 令	0～30才	31～40才	41～50才	51～60才	61～70才	71才以上
上 衣 細 胞	配列不整	+	+	±	±	+	
	細胞間隙拡大	+	+	+	+	—	
	扁平化	—	—	—	—	—	
	長軸伸長	—	+	±	—	—	
	細胞浮上り	±	+	±	—	—	
	上衣層の持上り	±	±	±	+	±	
	上衣細胞脱落	+	+	+	+	+	
	上衣細胞再生	+	+	±	±	±	
	その他（顆粒状上衣炎等）所見	+					
上 衣 下 層	上衣下層の浮腫	+	+	±	+	+	
	上衣下層の血管拡張	+	+	+	+	+	
	グリア増生	+	+	±	+	+	
	その他(アミロイド沈着等)所見						
脈 絡 叢	上皮内空泡	+	+	±	+	—	
	上皮扁平化	—	—	—	—	+	
	上皮腫大	+	±	+	+	+	
	上皮細胞間隙拡大	±	—	+	+	—	
	核の下方移動	—	—	±	—	+	
	上皮下層の浮腫	+	+	+	+	+	
	上皮下層の線維化	±	—	—	±	—	
	上皮再生（化生）	+	±	+	—	±	
	叢形の単純化	—	—	—	—	—	
	叢形の複雑化	±	—	—	+	—	
	充 血	+	±	+	+	+	

Table 6 脳出血例(部位別)

[illegible]

[illegible]

Table 9 脳軟化症例（部位別）

[illegible]

	部	位	前角部	後角部	下角部	W-W	第Ⅲ 脳室	中脳 水道	第Ⅳ 脳室底	側脳室	第Ⅲ 脳室	第Ⅳ 脳室
脈 絡 叢	上皮内空泡									—		+
	上皮扁平化									—		—
	上皮腫大									—		±
	上皮細胞間隙拡大									±		±
	核の下方移動									+		+
	上皮下層の浮腫									+		+
	上皮下層の線維化									—		—
	上皮再生（化生）									—		—
	叢形の単純化									—		—
	叢形の複雑化									—		—
	充 血									+		+

Table 12 Electron microscopical findings of ependyma

Group	A								B	C
Times	0~ 12h.	12h.	24h.	48h.	72h.	1W.	1M.	24h.	24h.	
Ependymal layer										
Microvilli	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	→
P-V & Small vesicles	—	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	—
Vacuolation of Er.	—	—	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	—
Development of Golgi 'complex	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—
Regressive change in mitochondria	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Separation of plasma membrane	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Subependymal layer										
Swelling of glia cells	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Capillary endothelial cell										
P-V	—	—	—	—	—	↑	↑	→	→	—
Swelling	+	+	+	+	+	—	—	+	+	—

h-hours, W-week, M-month, ↑-increase, →-moderate increase
P-V = pinocytotic vesicles
ER = Endoplasmic reticulum

Table 13 Electron microscopical findings of the choroid plexus

Group	A								B	C
Times	0~ 12h.	12h.	24h.	48h.	72h.	1W.	1M.	24h.	24h.	
Epithelium										
Expantion of polypoid border	+	++ *	++ *	++ *	+	±	±	±	±	—
Increase of apical vacuoles	+	+	++	++	+	+	+	+	+	—
Plasma membrane										
Widening of intercellular space	—	+	++	++	++	++	++	++	++	—
Increase of P-V on basal P.M.	—	+	++	++	++	++	++	++	++	+

Group	A						B	C
Mitochondria								
Swelling	++	++	++	++	++	+++	+	-
Regressive change	++	++	++	++	++	+++	+	+
Lysosome	+	++	+++	+++	++	++	+++	-
Endoplasmic reticulum								
Increase in number	+	+	+	+	+	+	+	+
Enlargement	+	++	++	++	++	++	++	±
Development of Golgi' complex	+	+	+	+	+	+	-	-
Nucleus								
Disorder of nuclear membrane	-	-	-	-	-	-	-	-
Capillary endothelial cell								
Increase of P-V	-	+	+++	++	+	+	+	+

P-V = pinocytotic vesicles
P. M. = plasma membrane

h=hours, W=week, M=month
* = club structure

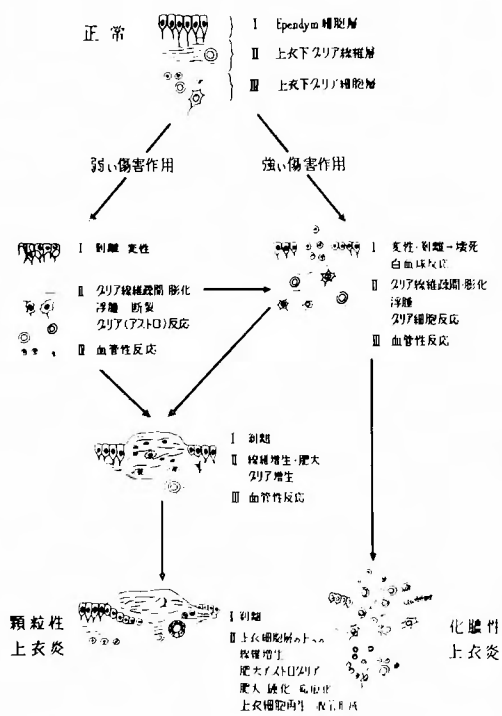


Fig. 1 脳室壁に加えられた傷害作用と上衣炎の進展様式

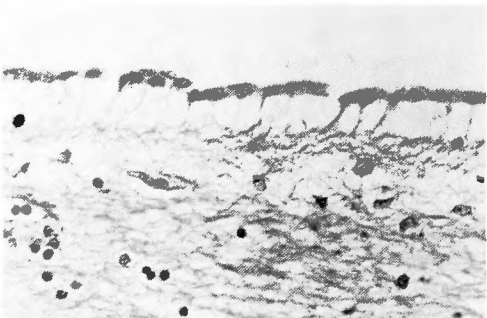


Fig. 2 弱い傷害作用 (その1) 上衣細胞 持ち上げ像と上衣下層の浮腫

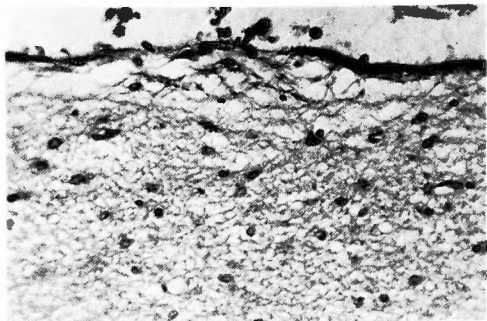


Fig. 3 弱い傷害作用 (その2) 上衣細胞 剥離と上衣下層の浮腫性膨大

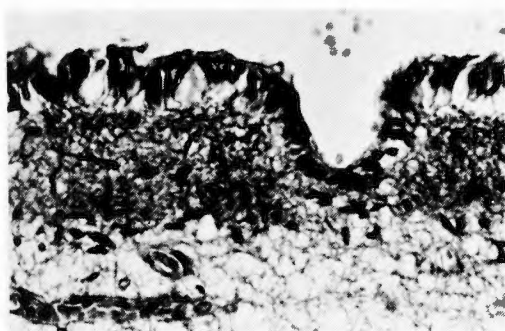


Fig. 4 弱い傷害作用（その3）上皮細胞の浮上り像，JahnのいうGekammertes Epithelか？ 上衣下層の強い浮腫

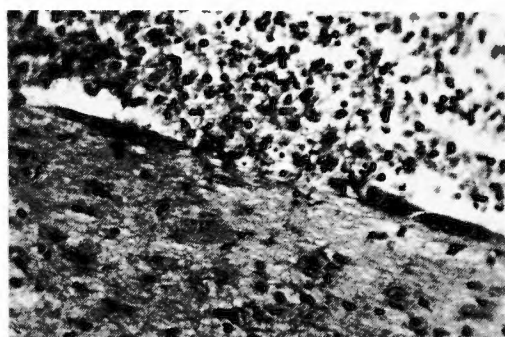


Fig. 7 強い傷害作用（その2） 強烈な白血球反応と膠細胞増殖

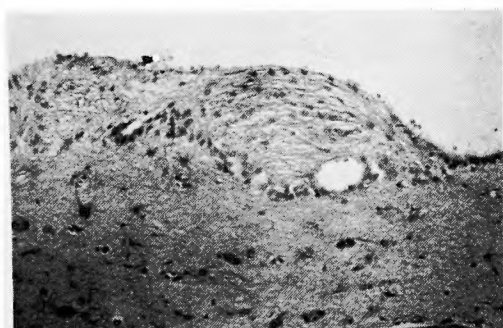


Fig. 5 弱い傷害作用（その4） 上皮細胞剝離，上衣下層の肥厚，腺様配列を伴う上皮細胞の再生像

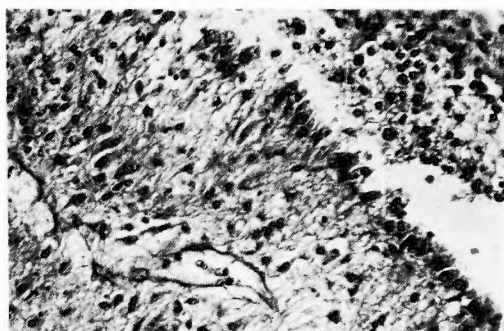


Fig. 8 強い傷害作用（その3） 強烈な上衣炎，一方，左中央には上衣下層に再生増生する上皮細胞集塊，脳室内に滲出物を見る。



Fig. 6 強い傷害作用（その1） 傷害作用がやや強いと上皮細胞は急速に剝離し，上衣下浮腫と共に血管性反応が伴う。（脳室上衣炎例）

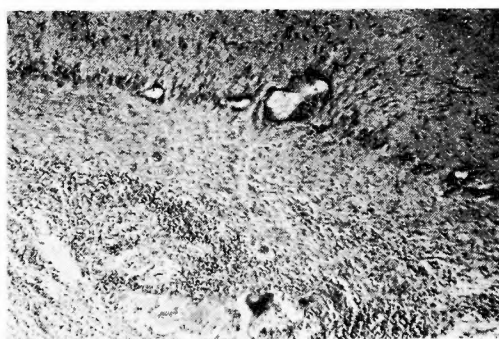


Fig. 9 強い傷害作用（その4） 反復せる傷害因子による化膿性上衣炎（肺吸虫症例）

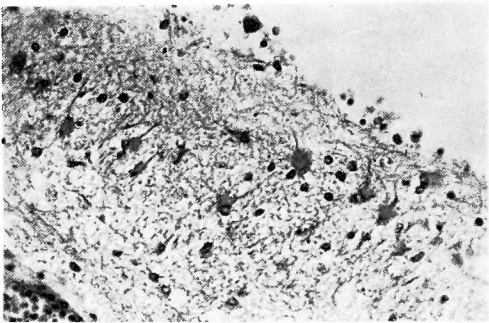


Fig. 10 移行型（その1） 上皮細胞剝離し，
上皮下層に著明な肥大性膠細胞反応がある。



Fig. 11 移行型（その2） 上皮細胞剝離し，
上皮下層の肥厚，肥大性グリア反応があり，
偽腺管形成を見る。

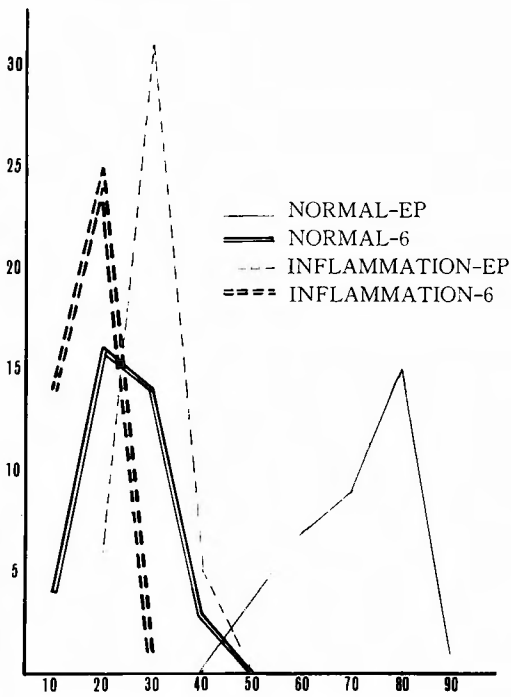
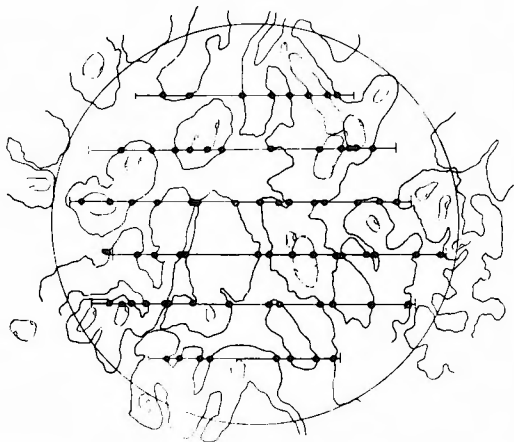


Fig. 13 正常と炎症時の脈絡叢上皮表面積と
基質血管の面積を計測すると，双方共炎症
時には明らかに，その機能的表面積は減少
している。

縦 軸：視野の頻度数
横 軸：交点の頻度数



V = 全容積
 l = 線分の長さ
 P = 線分と表面との交点の数
 O = 計測しようとする表面積

$$O = 2V \cdot \frac{\sum P}{\sum l}$$
$$= 2V \cdot \frac{P_m}{1}$$

$P_m = P$ の平均値

$E_p \bullet = 58$ $G_{ef} \circ = 13$

Fig. 12 Zeiss integration ocular (Type I) による脈絡叢上皮表面積と
基質血管壁の面積の計測法
 $E_p \bullet$: 上皮表面積, $G_{ef} \circ$: 血管内腔表面積

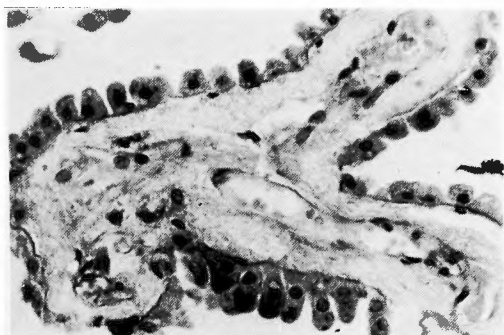


Fig. 14 水溶性造影剤注入例に於ける側脳室脈絡叢，軽度の細胞間隙拡大，上皮層の浮腫を認め，核は下方に移動している。（剖検例）

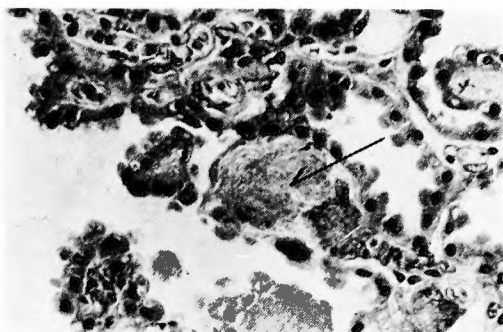


Fig. 15 水溶性造影剤注入例。側脳室脈絡叢結合組織内に好塩基性無形物質の沈着を認める。（矢印）（剖検例）



Fig. 16 A群水溶性造影剤注入直後撮影一側面像

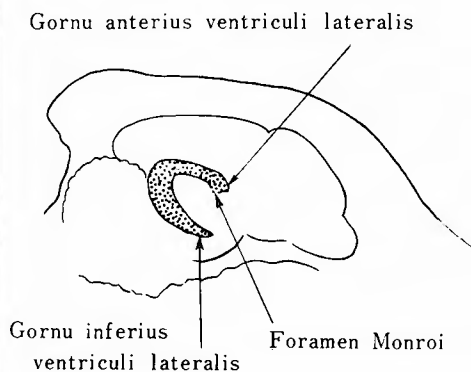
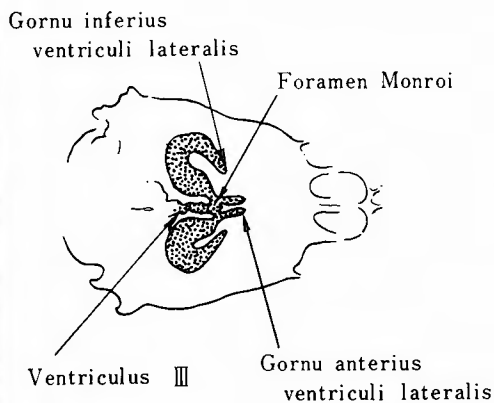


Fig. 17 A群水溶性造影剤注入直後撮影一前後像



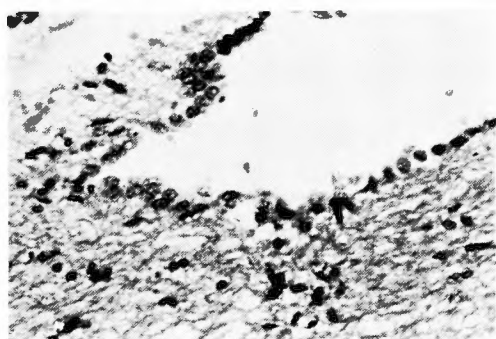


Fig. 18 A群24時間後、成犬脳室壁光顕像、配列不整はA群注入例
24時間後に認められ、それと共に間隔拡大が観察され、上衣下層の浮腫も見られる。

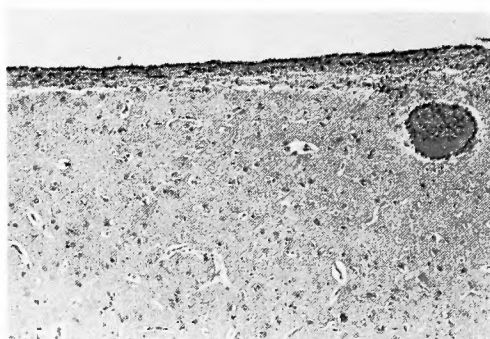


Fig. 19 A群12時間後、成犬脳室壁光顕像、血管の拡張と炎症細胞浸潤を見る。

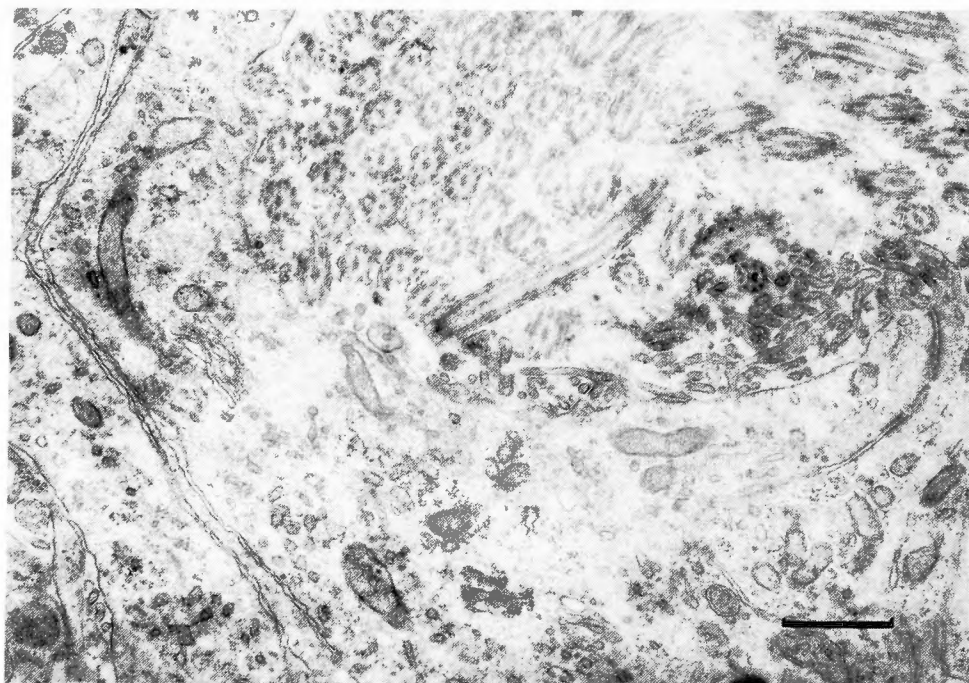


Fig. 20 A群48時間後、脳室上衣細胞、microvilli の増加を見、又 Golgi 体の発達もある。(×18,750)

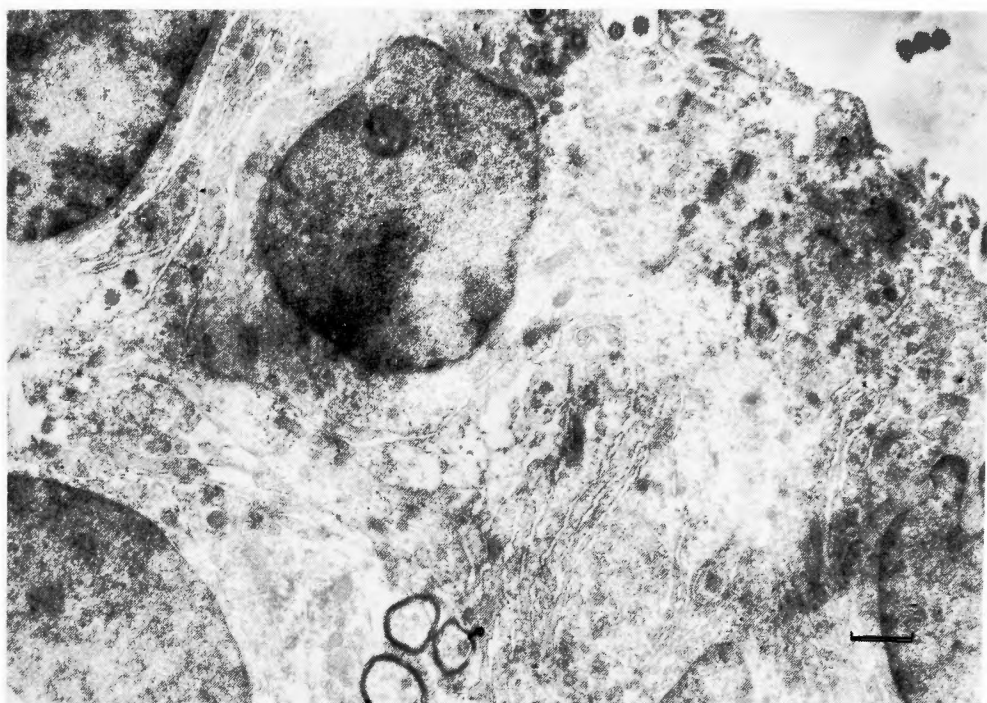


Fig. 21 A群1週間後. 脳室上皮細胞, 時間が経つと共に膜間の
離開の傾向が見られる. ($\times 10,000$)

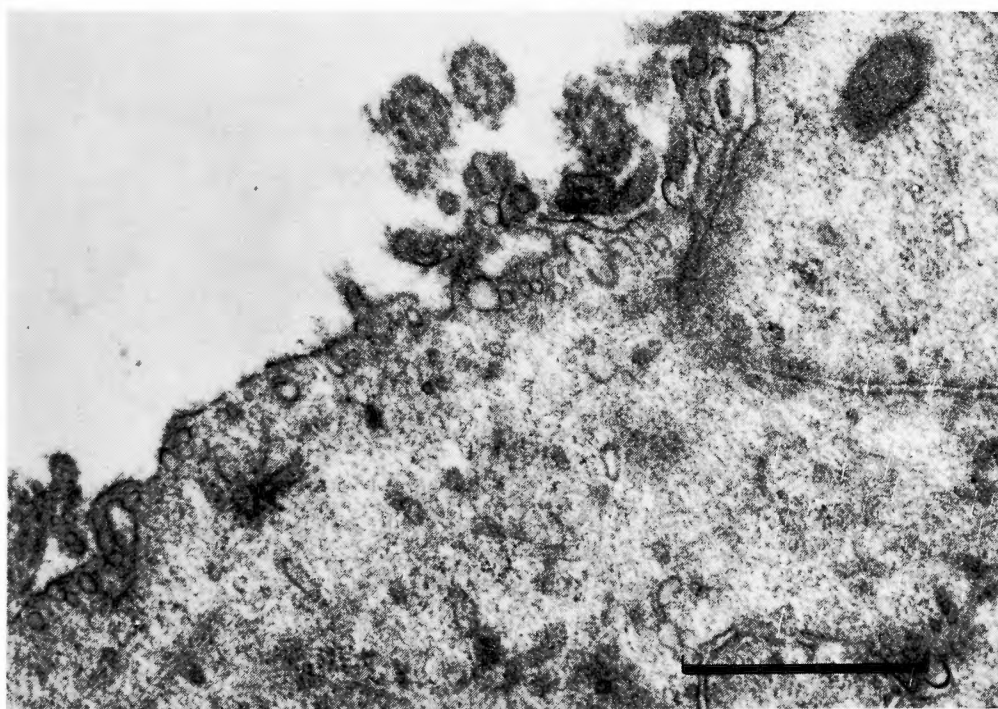


Fig. 22 A群24時間後. 脳室上皮細胞, pinocytotic vesicles と小胞体が主として
自由縁の近くに集合しているもの, 及び microvilli 内にも存在. 内腔の
やや拡大している像も見られる. ($\times 37,800$)

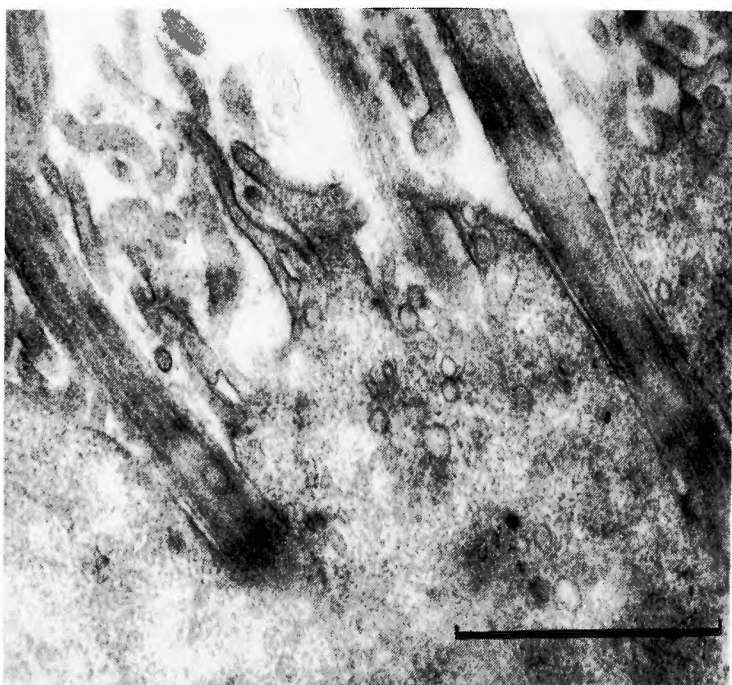


Fig. 23 A群48時間後、脳室上衣細胞, microvilli の中に、或いは細胞の自由縁の近くに小胞体の増加が見られる。 ($\times 38,750$)

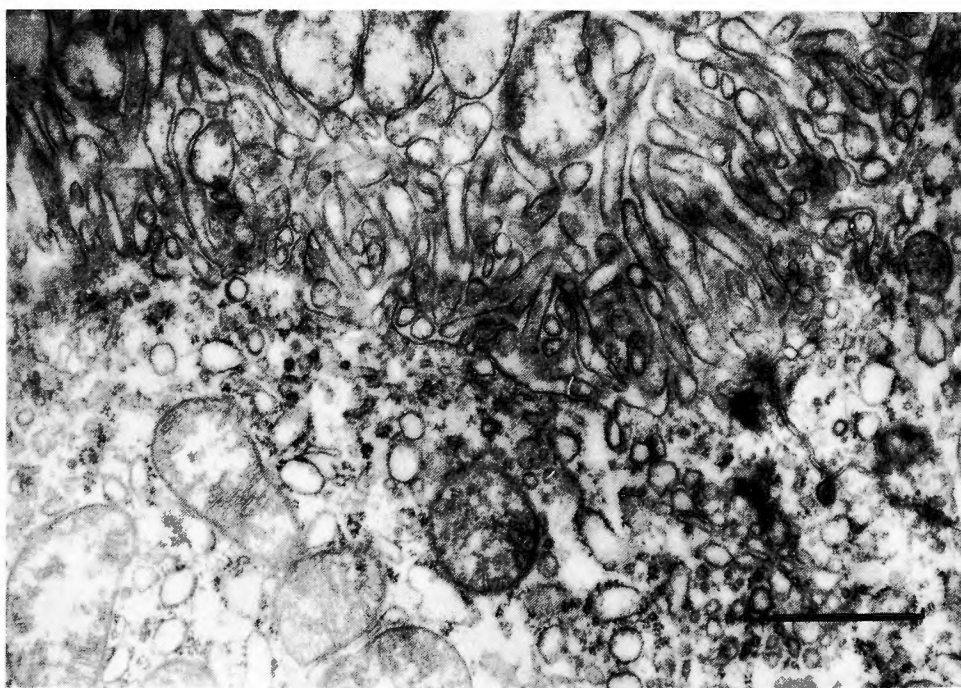


Fig. 24 A群48時間後、側脳室脈絡叢、著明な膨大と同時にその高さが伸長した, polypoid border. ($\times 24,250$)

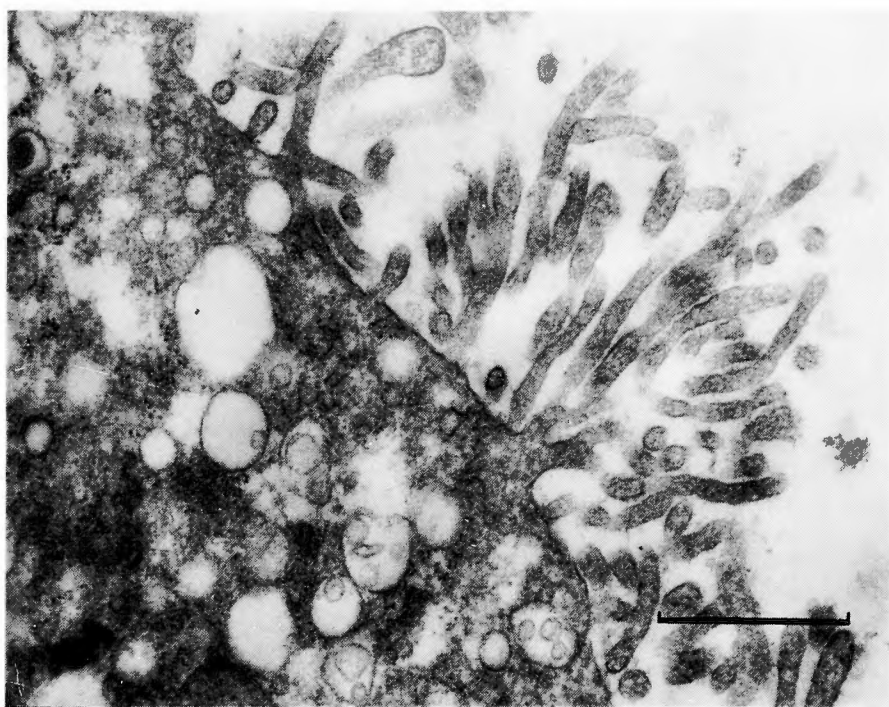


Fig. 25 A群24時間後，側脳室脈絡叢，5例中2例に棍棒状(club structure)を呈する polypoid border を認めた。滑面小胞体の増加と拡大が見られる。(×28,750)

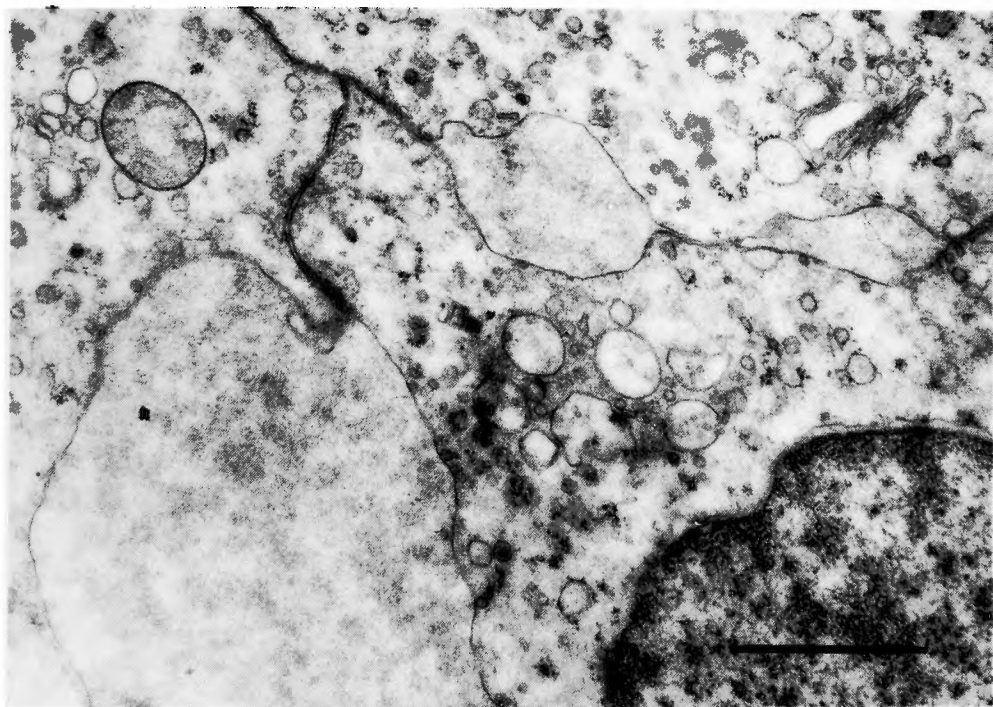


Fig. 26 A群1週間後，側脳室脈絡叢，隣接細胞壁に面する限界膜に挟まれた 中間の電子密度の低い部分が驚く程拡大する。(×29,050)



Fig. 27 A群24時間後，側脳室脈絡叢，基底部限界膜の内面原形質内に pinocytotic vesicles の増加を見る．（ $\times 24,250$ ）

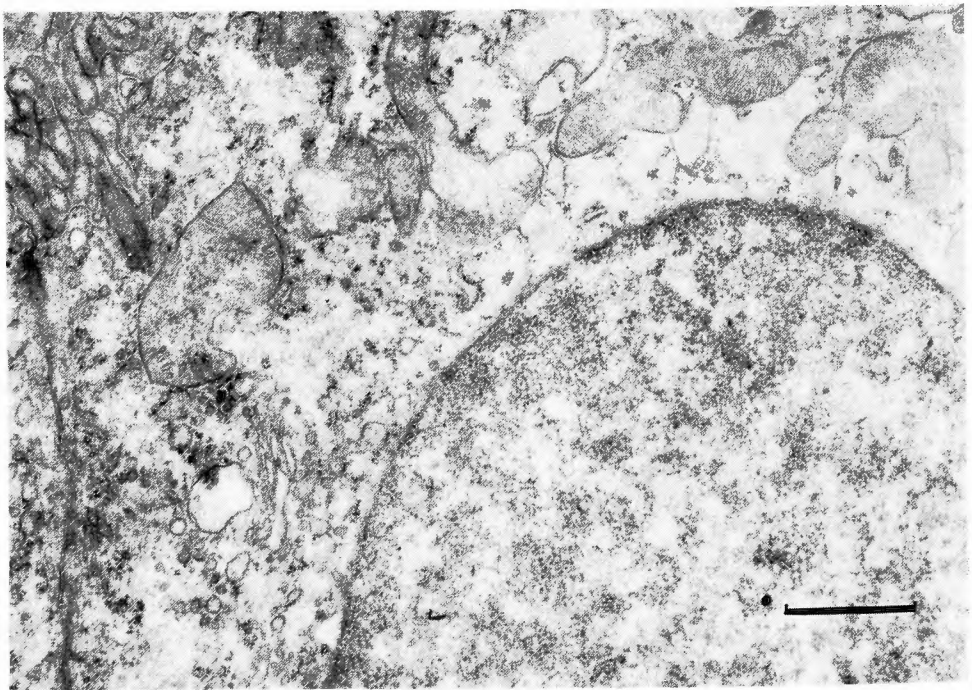


Fig. 28 A群1週間後，側脳室脈絡叢，mitochondria の電子密度低下が見られる．写真左上で通常認められないとされる cilia を観察した．（ $\times 20,750$ ）

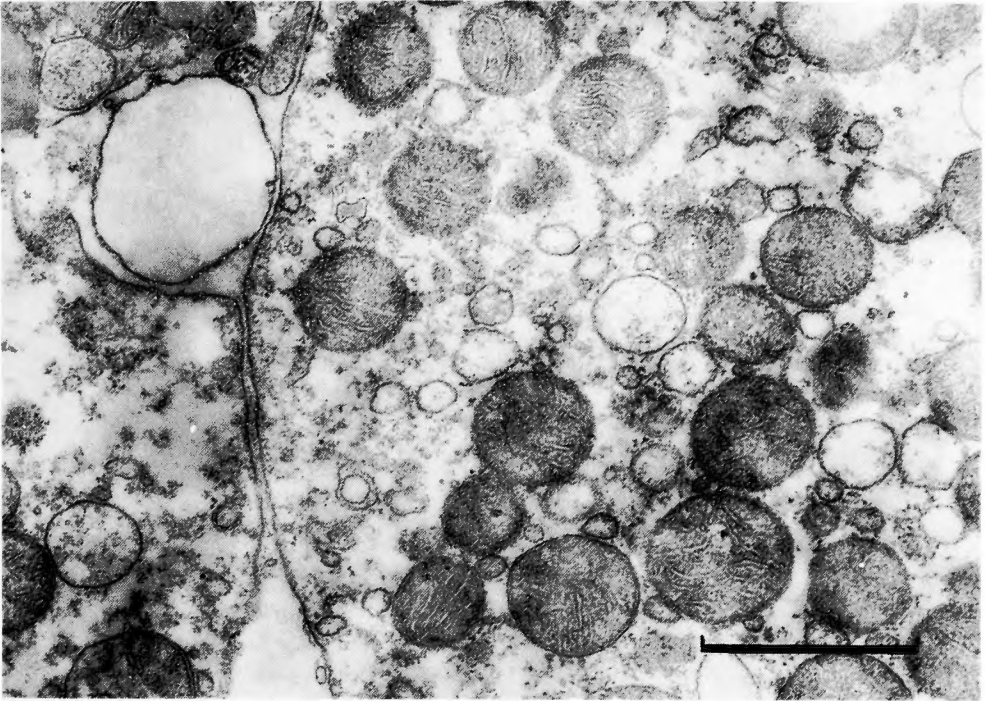


Fig. 29 A群1週間後、側脳室脈絡叢，vacuole の拡大が著明と同時に mitochondria の円形化を見る。 ($\times 33,600$)

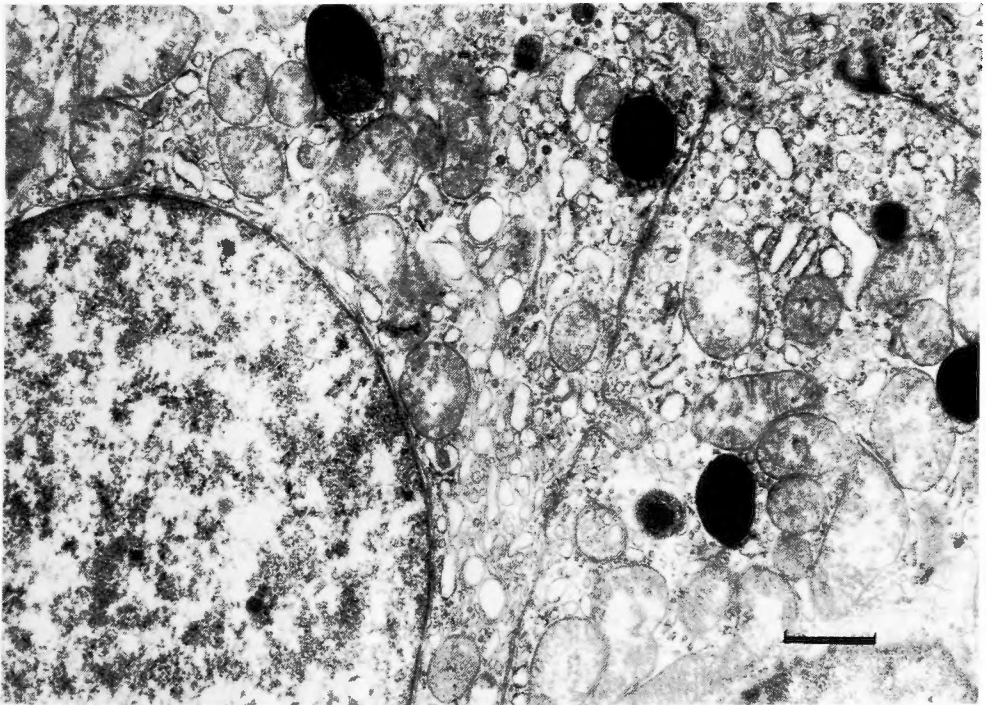


Fig. 30 B群24時間後、側脳室脈絡叢，mitochondria 軽度膨化 内部梯状構造の乱れ，粗面小胞体の増加，そして lysosome の増加が見られる。 ($\times 15,000$)

(注) 電子顕微鏡写真 (Fig. 20乃至30) 中にある横棒は単位 1μ である。